

THESE

FA RA Jean - Francois

Interne des Hopitaux de Lyon

DEPISTAGE PRECOCE DES MALFORMATIONS FOETALES PAR LE DOSAGE DE L'A.F.P. DU LIQUIDE AMNIOTIQUE.

Soutenue le 19 décembre 1979 devant la commission d'examen

MM. M. DUMONT Président

Y. MALINAS

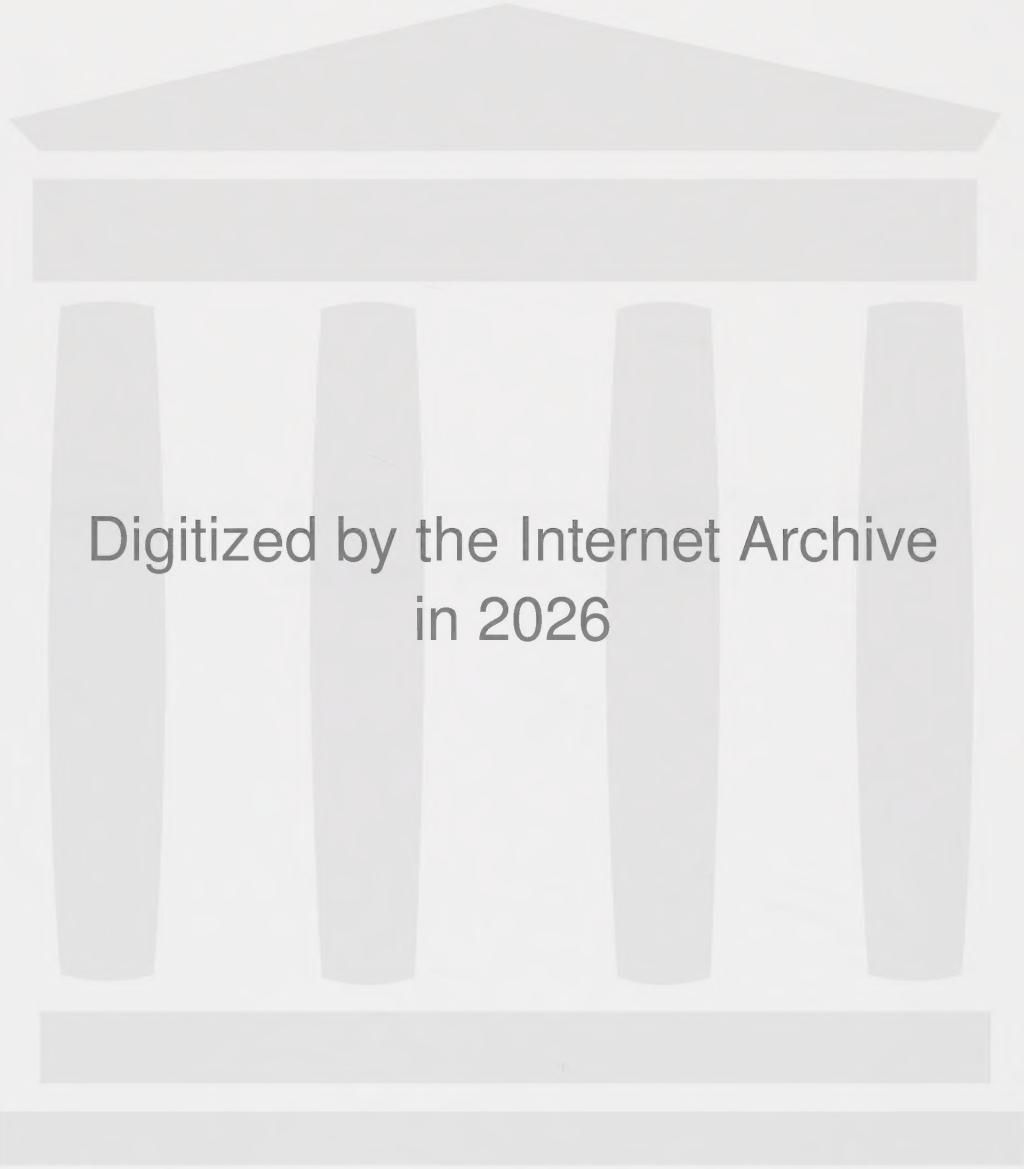
J.M. ROBERT Examineurs

J.M. THOULON



Docteur Jean-François FARA
Interne des Hôpitaux de LYON

DEPISTAGE PRECOCE DES MALFORMATIONS FOETALES PAR LE DOSAGE
DE L'A.F.P. DU LIQUIDE AMNIOTIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554215_0023

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. SALLÉ

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M. GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COITE-BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
ARCHIMBAUD Jean Pierre	Clinique Urologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie
GILLY Robert	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du 1er âge
GUILLETIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Chirurgie Générale
LOUISOT Pierre	Biochimie Générale et Médicale
MAYER Marcel	Cancérologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
MORET Robert	Biophysique
MORIN André	Anatomie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
ROBERT Jacques	Génétique Médicale
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
PIERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
TERRET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs BANSSILLON Vincent	Réanimation
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean Louis	Maladies Infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CHAMPSAUR Gérard	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
CROISILLE Marc	Radiologie
DAVID Michel	Pédiatrie
DE VILLARD Régis	Pédo-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
DUCLAUX Roland	Physiologie
DURAND Luc	Ophtalmologie
FLANDROIS Jean Pierre	Bactériologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine et Chirurgie Expérimentales
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie - Chirurgie Maxillaire
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATEL Roger	Chirurgie Générale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
PALLIARD Pierre	Médecine Interne
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
RICHARD Michel	Biochimie Générale et Médicale
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
THOULON Jean Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TOURAINÉ Roger	Néphrologie
TREPPO Christian	Hépto-Gastro-Entérologie
TRILLET Marc	Neurologie
GERARD Jean Pierre	Radiologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M. DUMONT

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur Y. MALINAS
 Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
 Monsieur le Professeur Agrégé J.M. THOULON

A MA FEMME ET A MA PETITE LAURENCE

Avec tout mon amour.

A MES PARENTS

En gage de ma profonde affection

A la mémoire de mes Grands-Parents,

A mes Beaux-Parents,

A mes soeurs, belles-soeurs et beaux-frères,

A ma famille,

A tous mes amis.

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur M. DUMONT

En acceptant la présidence de notre thèse, il nous fait un très grand honneur.

Nous avons pu apprécier toute l'étendue de sa culture et la sûreté de son jugement durant les deux semestres d'internat passés dans son service ; aussi sommes-nous fiers de compter parmi ses élèves.

La perspective de profiter à nouveau de son enseignement nous réjouit et nous lui sommes reconnaissants de la bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard.

Qu'il trouve ici le témoignage de la fidélité de nos sentiments et l'expression de notre profond respect.

A nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur Y. MALINAS

Il nous a accueilli avec beaucoup de cordialité et nous le remercions de la grande confiance qu'il nous a accordée durant les six mois passés dans son service.

Nous avons admiré l'étendue de son savoir et de son expérience clinique.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance, pour l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de compter parmi nos juges.

Monsieur le Professeur J. M. ROBERT

L'intérêt qu'il porte au diagnostic anténatal et ses efforts pour une bonne coordination des équipes médicales ont permis de placer la médecine lyonnaise au premier plan dans ce domaine.

Nous lui sommes reconnaissant de l'accueil chaleureux qu'il nous a manifesté pour ce travail.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait d'être notre juge et nous l'assurons de notre respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. M. THOULON

Il a toujours su se montrer un guide brillant et amical, et l'efficacité de son soutien ne s'est jamais démenti.

Nous savons combien nous lui sommes redevables dans notre formation et nous sommes heureux de pouvoir travailler à ses côtés.

Qu'il trouve dans ce modeste travail l'expression de notre respectueuse admiration.

Madame S. GUIBAUD, Biologiste

C'est avec beaucoup d'efficacité et de gentillesse qu'elle a guidé notre travail, et son concours nous fut très précieux.

Qu'elle trouve ici l'expression de nos sentiments reconnaissants.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux, pendant nos années d'internat :

- Monsieur le Docteur P. DESBROSSES
- Monsieur le Docteur M. COGNAT (Hôpital St Joseph)

- Monsieur le Professeur M. DUMONT
- Monsieur le Professeur Agrégé J.M. THOULON
- Monsieur le Professeur J. FRANCILLON
- Monsieur le Professeur Agrégé J. VIGNAL
- Monsieur le Professeur P. MAGNIN
- Monsieur le Professeur Agrégé D. DARGENT
- Monsieur le Professeur Agrégé L. DURAND
- Monsieur le Professeur Y. ROCHET
- Monsieur le Professeur Agrégé A BREMOND
- Monsieur le Professeur Agrégé J.L. VAUZELLES
- Monsieur le Professeur Y. MALINAS.

PLAN

I INTRODUCTION

II ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A - CHIMIE - BIOLOGIE - PHYSIOLOGIE - METHODES DE DOSAGE

- 1 - Propriétés physico-chimiques
- 2 - Biologie de l'A.F.P. :
 - A.F.P. chez le foetus
 - A.F.P. dans le sérum maternel
 - A.F.P. dans le liquide amniotique.
- 3 - Fonction physiologique de l'A.F.P.
- 4 - Méthodes de dosage

B - INTERET DE L'A.F.P. DANS LE DEPISTAGE PRECOCE DES MALFORMATIONS FOETALES

- 1 - A.F.P. et malformations du tube-neural (M.T.N.)
 - a) Généralités sur les M.T.N.
 - b) L'A.F.P. dans le L.A. des dysraphies : historique
et Grandes Statistiques.
- 2 - A.F.P. et malformations autres que les M.T.N.
 - a - Malformations digestives
 - b - Malformations rénales
 - c - Syndrôme de MECKEL
 - d - Autres anomalies
- 3 - A.F.P. et grossesse pathologique sans malformation foetale.
- 4 - Physiopathologie de l'augmentation de l'A.F.P. dans le liquide amniotique.

III ETUDE EXPERIMENTALE

I - Méthode

2 - Matériel

3 - Résultats

- Valeurs normales de l'A.F.P.
- A.F.P. normale et anomalies foetales
- A.F.P. pathologique et malformations foetales
- A.F.P. pathologique en dehors des malformations foetales.

IV DISCUSSION

1 - Valeurs normales de l'A.F.P.

2 - Faux-négatifs

3 - Faux-positifs : liés à la détermination de la limite supérieure : autres circonstances

4 - Intérêt du couple A.F.P. et échographie

5 - Autres méthodes de diagnostic des malformations

6 - L'amniocentèse

7 - Ethique

V CONCLUSION.

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

L'A.F.P., connue depuis plus de 30 ans par les biologistes, fit son entrée dans la pratique obstétricale après les travaux de BROCK et SUTCLIFFE en 1972 (21).

Isolée pour la première fois chez l'animal en 1944 par PEDERSEN (173), découverte dans le sang foetal humain en 1956 par BERGSTRAND (12), trouvant ses premières applications en médecine humaine grâce aux travaux de TATARINOV (225), l'A.F.P. est actuellement dosée en cancérologie pour le diagnostic et la surveillance de l'évolution de certains cancers et en obstétrique pour le diagnostic anténatal d'anomalies foetales.

Dans le cadre du diagnostic anténatal, l'A.F.P. dosée dans le Liquide Amniotique (L.A.) reste avant tout le "marqueur" des dysraphies nerveuses, et son dosage à l'heure actuelle garde toujours le même intérêt ; en effet, les autres méthodes de détection de ces anomalies ne présentent pas la même fiabilité. Le taux de l'A.F.P. dans le L.A. peut augmenter dans d'autres conditions pathologiques et signifie en général une anomalie foetale grave.

Notre étude rassemble 568 dosages d'A.F.P. du L.A. pratiqués par le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Mr. S. GUIBAUD), de 1974 à Juin 1979. La majorité des ponctions de L.A. eurent lieu à la Clinique Obstétricale de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Pr. M. DUMONT, Dr. J.M. THOULON), en relation avec le service de génétique de l'Hôtel Dieu (Pr. J.M. ROBERT).

Cinq malformations foetales graves purent ainsi être détectées par un taux d'A.F.P. très augmenté.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I CHIMIE - BIOLOGIE - PHYSIOLOGIE - METHODES DE DOSAGE

L'A.F.P. est une des plus vieilles protéines du point de vue de l'évolution animale. En effet, une forme primitive a pu être identifiée chez plusieurs espèces de requins (GITLIN (83) et (87) dont l'apparition sur terre remonte à plusieurs millions d'années, de même que chez des oiseaux et des mammifères durant leur développement embryonnaire. Ceci laisse donc supposer son existence chez un ancêtre commun à ces différentes classes (GITLIN).

A - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1 - Purification de l'A.F.P.

Plusieurs techniques de purification de l'A.F.P. ont été utilisées (ADINOLFI -1-) (NISHI -168-). L'A.F.P. humaine fut obtenue la première fois en quantité suffisante pour l'étude biochimique par immunoprécipitation utilisant une filtration sur gel à bas pH.

Plus récemment, la purification de l'A.F.P. fut pratiquée à l'aide d'immuno-adsorbant anti A.F.P. humaine (NISHI 169 - RUOSLAHTI 189 - AUSSEL 9 - KHALIL 115-).

Les protéines contaminantes, en majorité des gamma-globulines, peuvent être éliminées. La pureté des préparations est testée immunologiquement.

2 - Etude physico-chimique

Les propriétés physico-chimiques sont connues depuis les travaux de GITLIN et BOESMAN en 1966 (81), confirmées par de nombreux auteurs (126 - 150 - 168).

L'A.F.P. est une glycoprotéine, formée par une seule chaîne polypeptidique. L'établissement de la séquence des acides aminés a montré son identité avec celle de l'albumine (RUOSLAHTI - 188).

Sa teneur en hydrates de carbone est de 4 % environ : Mannose, Galactose, Acide sialique et Glucosamine ; sa teneur en azote est de 14,7 % (ADINOLFI 1).

Son poids moléculaire est apprécié à environ 64.000 pour ADINCLFI (1) et NISHI-HIRAI (169), 70.000 pour L.LAU (126), 69.000 pour RUOSLAHTI (189).

Sa constante de sédimentation est à 4,5 S, son point isoélectrique à 4,75..

TABLEAU I

Caractéristiques

Poids moléculaire	69.000
Constante de sédimentation	4,5
Point isoélectrique	4,75
E $\frac{1\%}{1\text{cm}}$ (278 nm)	5,30
Hydrates de carbone	4,5 %

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'A.F.P. HUMAINE
d'après RUOSLAHTI (189)

L'A.F.P. isolée du sérum foetal, du liquide amniotique et du sérum d'un malade porteur d'un hépatome, ne présente pas de différence, que ce soit du point de vue immunologique ou biochimique (189). Il existerait, cependant, une exception avec une différence de mobilité électrophorétique (PURVES -173). Une explication de cette microhétérogénéité électrophorétique de l'A.F.P., fait intervenir les variations dans la quantité en acide sialique (LAU 126 - 218).

B - BIOLOGIE1 - L'A.F.P. chez le foetus.

Depuis la découverte de l'A.F.P. dans le sérum foetal par BERGSTFAND et CSAR (12) en 1956, de nombreux travaux ont permis de bien connaître l'A.F.P. pendant la vie foetale (GALDO 76 - GITLIN 81 - 86 - 87).

a - Des études de culture in vitro (GITLIN 85 - VAN FURTH 232) ont mis en évidence les lieux de synthèse de l'A.F.P., au niveau du foie, du sac Vitellin et accessoirement au niveau du tractus gastro-intestinal, la synthèse au niveau du placenta et du rein foetal est discutée (LINDER et SEPPÄLÄ 141 - VAN FURTH et ADINOLFI 232 - GITLIN 84 et MASSEYEF 152).

b - L'A.F.P. a pu être détectée 29 jours après la conception. La synthèse est à ce moment là, aussi bien d'origine hépatique que vitelline. Entre 4 et 8 semaines, il existe une compétition entre foie foetal et sac vitellin pour la production d'A.F.P..

Si la production vitelline est plus importante vers 5 semaines et demi (GITLIN 85), le développement rapide du foie foetal et l'involution du sac vitellin qui se produit chez l'homme vers 11 semaines et demi, font que l'origine hépatique devient rapidement prédominante. Par ailleurs, il existe une petite quantité d'A.F.P. synthétisée par le tractus gastro-intestinal (MASSEYEF 152).

Entre la 7ème et la 10ème semaine de gestation, le taux d'A.F.P. dans le sérum foetal, est multiplié par 30, passant d'environ 70.000 $\mu\text{g/l}$ à 200.000 $\mu\text{g/l}$ (GITLIN 85- LIAU 126 - YACHNIN 253).

Le pic maximum s'élève à 300.000 $\mu\text{g/l}$ environ à 14 semaines de gestation. Les concentrations d'A.F.P. sont alors supérieures à toutes celles des autres protéines plasmatiques foetales, y compris l'albumine.

Les études de KEKOMAKI (113) ont permis d'évaluer le taux d'A.F.P. relachée dans la circulation foetale : à 20-26 $\mu\text{g/mm}$.

c - A partir de la 14ème semaine, les concentrations en A.F.P. du sérum foetal diminuent exponentiellement, jusqu'à 32 semaines. La production d'A.F.P. par le foie foetal ne varie pas beaucoup et reste équivalente de 14 à 32 semaines (travaux de KEKOMAKI 113). Pour GITLIN, la production augmenterait jusqu'à la 20ème semaine, la chute du taux sérique serait due à l'effet de dilution, en rapport avec l'augmentation rapide du foie foetal.

d - De 32 semaines à terme, la concentration sérique d'A.F.P. va diminuer de 200.000 $\mu\text{g/l}$ jusqu'à 20.000 - 12.000 $\mu\text{g/l}$ (NØFGRAD et PEDERSEN 167), en relation avec la chute de la synthèse. Les dosages pratiqués au

niveau du cordon ombilical à la naissance donnent des taux d'A.F.P. s'échelonnant de 12.000 à 186.000 $\mu\text{g/l}$ pour KHALIL-GUIBAUD (116). De nombreuses études cherchant une relation entre taux d'A.F.P. et âge gestationnel, (SANANES 190 - BERGSTRAND 13 - TOURNE 230 - NØRGRAAD et PEDERSEN 165) ont mis en évidence des valeurs différentes, suivant l'âge gestationnel. Pour BERGSTRAND, les valeurs moyennes varient de 310.000 $\mu\text{g/l}$ entre 25 et 38 semaines, à 80.000 $\mu\text{g/l}$ entre 39 et 42 semaines.

Après la naissance, l'A.F.P. disparaît rapidement de la circulation au cours des trois premières semaines, et atteint un faible taux de base à la deuxième année de vie. A cet âge, les taux sont en outre très variables, pouvant aller de 10.000 $\mu\text{g/l}$ à 6 $\mu\text{g/l}$ (MASSEYEF 151). Enfin les taux se stabilisent chez l'adulte entre 4,2 et 1 $\mu\text{g/l}$.

2 - L'A.F.P. DANS LE SÉRUM MATERNEL

L'augmentation de l'A.F.P. dans la circulation maternelle est connue depuis les travaux de FOY en 1970 (72), alors que sa présence avait été découverte par BODMAN en 1959 (16) ; RUOSLAHTI (187) puis d'autres auteurs (179 - 78 - 136 - 110-106 - 55) utilisant les méthodes radio-immunologiques, en ont déterminé les taux.

Actuellement, le dosage dans le sérum maternel est utilisé sur une grande échelle dans les pays anglo-saxons, pour le dépistage des malformations du tube neural (26 - 138 - 238 - 252).

Les valeurs de l'A.F.P. dans le sérum maternel, sont sans commune mesure avec les taux retrouvés chez le fœtus. Si l'augmentation commence à partir de la 7ème semaine pour SEPPÄLÄ (210), elle devient significative en fait, à partir de la 16ème semaine pour atteindre 450 $\mu\text{g/l}$ à 32 semaines (L.LAU 126 - GITLIN 88) alors que les taux fœtaux sont à ce moment là, de 200.000 $\mu\text{g/l}$, soit 400 fois plus. Le taux maximum est atteint entre 30 et 35 semaines de gestation (MASSEYEF 153), avec des valeurs moyennes de l'ordre de 200 $\mu\text{g/l}$ à 400 $\mu\text{g/l}$, mais la dispersion interindividuelle est considérable.

Le taux sérique maternel augmente par suite du transfert placentaire et amniotique, dans une moindre mesure (6 % pour GITLIN 88). Il existe un gradient de concentration important entre les sérums fœtal et ma-

ternel, mais la quantité d'A.F.P. transférée est faible, probablement inférieure aux quantités calculées par GITLIN, soit 450 μg /jour.

(L.Lau 126).

Le transfert est surtout dû à la perméabilité de la barrière foeto-placentaire, l'augmentation de surface du placenta, et l'augmentation de l'A.F.P. chez le fœtus intervenant de façon moins importante.

Les valeurs de l'A.F.P. dans le sérum maternel des cas de grossesse multiples sont trouvées plus élevées que dans les cas de grossesses simples (GARROF. SEPPÄLÄ 78 - SELLER 201 - VINCE 234 - WALD 235).

3 - L'A.F.P. DANS LE LIQUIDE AMNIOTIQUE (L.A.)

Mise en évidence pour la première fois par GITLIN en 1966 (81), l'A.F.P. dans le L.A., est actuellement bien connue depuis l'article princeps de BROCK et SUTCLIFFE en 1972 (21).

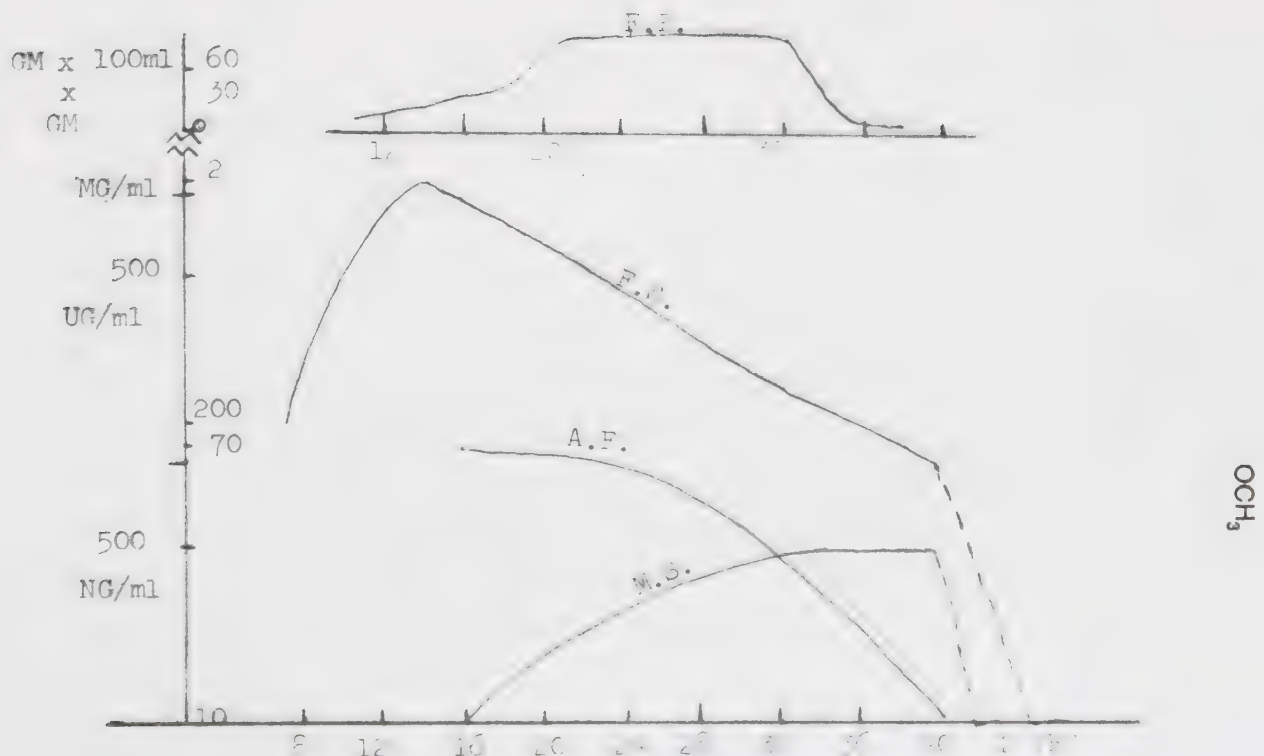
Le taux le plus élevé se situe vers 14-15 semaines de grossesse ; l'A.F.P. diminue peu à peu, et à partir de 18 semaines, la chute est exponentielle, parallèle à la chute de l'A.F.P. foetale (NØRGAARD PEDERSEN 167 - GITLIN 188 - GUIBAUD 99 - SEPPÄLÄ-RUOSLAHTI 203). Les valeurs obtenues sont fonction des techniques de dosage et du standard utilisé. Environ 98 % des protéines du L.A. sont d'origine maternelle (RUOSLAHTI 186); l'A.F.P., quant à elle, est d'origine foetale. Elle a été détectée dans l'urine foetale par immunodiffusion (GITLIN 81). La présence de l'A.F.P. dans l'urine foetale et dans le L.A. au début de la grossesse, le parallélisme entre la courbe de valeur de l'A.F.P. dans l'urine foetale et le L.A. (WEISS 246), le taux élevé d'A.F.P. dans le L.A. retrouvé dans les cas de néphrose congénitale (SEPPÄLÄ 203) prouvent que l'urine est la source majeure d'A.F.P. pour le L.A. D'autres mécanismes sont suggérés ; diffusion à travers l'épiderme foetal ou à partir du cordon ombilical, sécrétion par les voies respiratoires supérieures et le tractus gastro-intestinal (GORDON 91 citant SEEDS dans "Amniotic Fluid" publié en 1974). Le faible pourcentage de protéines foetales dans le L.A. (3,5 %), explique que des variations importantes de leur taux ne modifient pas la concentration en protéines totales. Par contre, une augmentation importante des protéines totales fait suspecter une atteinte foetale grave, de la même façon que l'augmentation d'A.F.P. signe une anomalie foetale.

GITLIN (88) a démontré que 0,23 % des protéines du L.A. étaient transférées dans le pool maternel chaque jour, ainsi 6 % de l'A.F.P. maternelle a une origine amniotique, et une variation dans le L.A. se répercute sur les taux plasmatiques maternels.

Récemment, BROCK (36) affirme que le taux d'A.F.P. dans le L.A. est supérieur chez les foetus masculins de 14 à 19 semaines (avec des chiffres significatifs) et relie ce fait au poids plus élevé de ces foetus.

CONCENTRATION DE L'A.F.P. DANS LE SERUM FOETAL (F.S.),
DANS LE SERUM MATERNEL (M.S.), DANS LE LIQUIDE AMNIOTIQUE (A.F.) ET PRODUCTION FOETALE (F.P.) PENDANT LA GROSSESSE (in L. IAU - 126).

FIGURE n° I



C - FONCTION PHYSIOLOGIQUE DE L'A.F.P.

L'existence de l'A.F.P. dans le règne animal depuis très longtemps et sa présence actuelle dans les espèces étudiées, suggèrent une fonction physiologique nécessaire et vitale.

En dépit des nombreux travaux de recherche, le rôle physiologique spécifique de l'A.F.P. n'a pas été déterminé à ce jour.

Plusieurs théories sont proposées, chacune s'appuyant sur des travaux expérimentaux.

1 - Activité antiprotéase

Cette fonction commune à plusieurs alpha-globulines (telles que les α_2 macro-globulines, α_1 antitrypsine) n'a pas été démontrée in vitro ; l'A.F.P. purifiée ne possède pas d'activité antitrypsique (ALPERT 6).

2 - Transport des oestrogènes.

Des liaisons entre oestrogènes (oestrone - oestradiol) et A.F.P. chez le rat et la souris (URIEL 231 - AUSSEL 9), ont fait penser que l'A.F.P. intervenait dans le transport des hormones sexuelles. La liaison oestrogène - A.F.P. pourrait servir à protéger le fœtus des effets des oestrogènes de la mère. Mais les études de SAVU (191) chez l'homme, ont démontré que les oestrogènes ne sont pas fixés en début de grossesse, alors que les taux d'A.F.P. sont les plus élevés.

3 - A.F.P. facteur de croissance.

La fœtuine que l'on croyait être l'homologue de l'A.F.P. chez le veau, favorise la pousse cellulaire in vitro (PUCK). Mais une A.F.P. bovine différente de la fœtuine a été découverte depuis, et il a été établi que les préparations de fœtuine utilisées étaient contaminées par d'autres facteurs de croissance (telle que l'insuline). Une étude pratiquée avec de l'A.F.P. humaine purifiée n'a pas montré d'effet sur l'indice de croissance cellulaire (ALPERT 6).

4 - A.F.P. et Immunorégulation durant la grossesse

Les études de MURGITA et TOMASI (161) (162), d'AVER (10) ont montré

que l'A.F.P. jouait un rôle sur les réponses immunitaires in vitro. Elle interviendrait donc, en protégeant le fœtus contre l'agression immunitaire maternelle. Cependant, d'autres travaux réfutent ce rôle immuno-suppressif (SHEPPARD 214).

ALPERT (6) étudiant l'effet de l'A.F.P. humaine purifiée sur la fonction lymphocytaire in vitro, ne retrouve pas d'effet suppressif significatif, excepté à de fortes concentrations. D'autre part, le nouveau-né et le fœtus sont immunologiquement compétents, en dépit des valeurs élevées de l'A.F.P.

5 - L'A.F.P., reflet du "turn over" des hépatocytes

20 à 30 % des malades atteints d'une hépatite virale ou chronique active, ont une augmentation de l'A.F.P. sérique (ENDO 66). L'A.F.P. augmente chez la souris après intoxication au tétrachlorure de carbone, (GILLI-MASSEYEF 80) et il existe pour PIHKO et RUOSLAHTI (175) une bonne corrélation entre le taux sérique d'A.F.P. et l'activité mitotique dans le foie en régénération. Chez le fœtus, l'A.F.P. pourrait être le reflet du "turn-over" rapide des hépatocytes fœtaux, ou du degré d'indifférenciation des cellules hépatiques embryonnaires (ALPERT 6).

6 - L'A.F.P., forme fœtale de l'albumine

L'A.F.P. et l'albumine présentent des propriétés physico-chimiques et immunologiques identiques (RUOSLAHTI et TERRY 188) (RUOSLAHTI 189). L'A.F.P. a probablement les mêmes fonctions osmotique et de transport chez le fœtus, que l'albumine chez l'adulte, et peut-être d'autres fonctions en plus. (SELL et BECKER 193).

En conclusion, aucun rôle spécifique pour l'A.F.P. pendant le développement fœtal, n'a été clairement identifié. Il est évident que l'A.F.P. a un rôle vital ; l'injection d'antisérum anti A.F.P. chez des lapines gestantes (SLADE 216) et des rates, (SMITH 219) provoque avortements et anomalies fœtales.

D - METHODES DE DOSAGE DE L'A.F.P.

1 - Méthodes

Elles sont nombreuses et les procédés spécifiques utilisent tous l'activité antigénique de l'A.F.P. pour l'identifier et la doser. La condition première, est l'obtention d'un immunosérum rigoureusement spécifique à l'égard de l'A.F.P.

Les méthodes présentant le plus d'intérêt sont :

- L'immunodiffusion radiale de MANCINI (149)
- L'électro-immunodiffusion de LAURELL (128)
- Le dosage radio-immunologique (RUOSLAHTI (187)
(NORGRAAD et PEDERSEN (166)
- L'immuno-électroosmophorèse (KOHN 122)
- Le dosage enzymo-immunologique (MAIOLINI (147)
- Le test au Latex (ALPERT (6 Bis).

Le tableau II résume les différentes méthodes couramment utilisées en biologie clinique (d'après MASSEYEF (153)).

TABLEAU II

Tableau II	Caractère quantitatif	Limite sensibilité µg/l	Vitesse	Coût
Immunodiffusion double	Non	1.000	24-48 H.	Faible
immunodiffusion radiale	Oui	1.000	24-48 H.	Moyen
Immunoélectroosmophorèse	Non	100-400	qq heures à 24 H.	Faible
Electro-immunodiffusion quantitative (LAURELL)	Oui	100-500	qq heures	Moyen
Agglutination au Latex	Non	200-500	qq minutes	Faible
Radio-immunologie	Oui	0,1	4 - 24 H.	Moyen
Enzymo-immunologie	Oui	1	4 - 24 H.	Moyen

D'autres méthodes sont moins souvent utilisées :

- Double immunodiffusion (OUTCHERLONY (172)
- L'hémagglutination passive (LEHMANN (137) - (170).

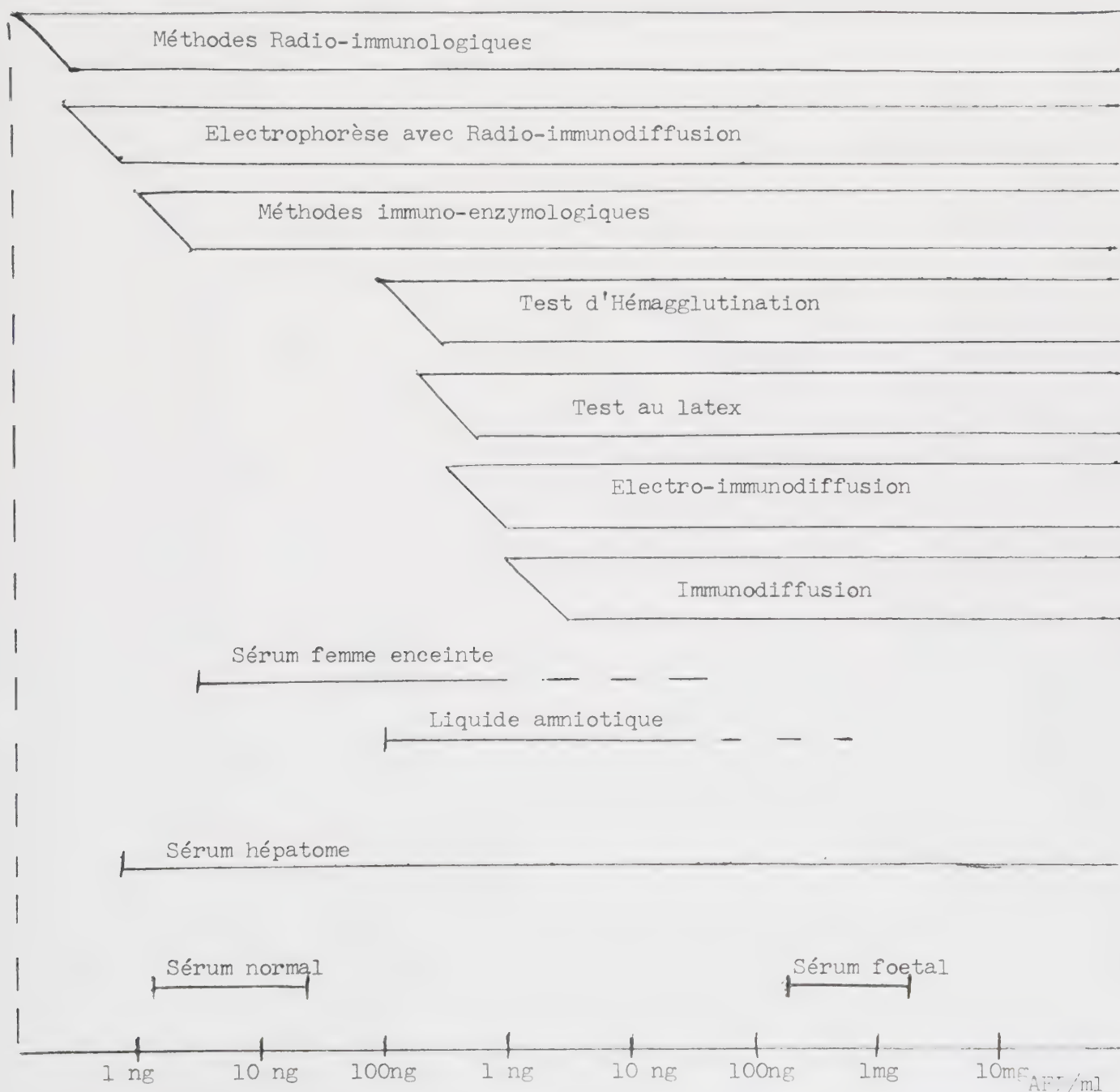
La technique la plus sensible et la plus spécifique est la radio-immunologie, qui permet de détecter l'A.F.P. présente dans le sérum de l'adulte normal (T. CHARD 49 - LEEK 135).

Deux inconvénients à cette méthode : son coût et la durée limitée des réactifs (L. CLOAREC 54).

Les dosages ~~enzymo~~ immuno-immunologiques, bien que légèrement moins sensibles que la radio-immunologie, présentent l'avantage de pouvoir être pratiqués tous les jours en raison de la stabilité des réactifs et de la manipulation plus simple que celle des isotopes.

La figure n°2 représente les différentes méthodes avec leur seuil de sensibilité et les taux d'A.F.P. recherchés chez l'adulte normal, le foetus, la femme enceinte et en pathologie. (d'après BERNAUDIN 14).

FIGURE N° 2



Les différentes méthodes et leurs seuils de sensibilité

Les taux d'A.F.P. concentrés chez l'adulte normal, les foetus, la femme enceinte et en pathologie.

Les techniques d'immunodiffusion et d'électro-immunodiffusion sont suffisantes pour le dosage de l'A.F.P. dans le L.A. au cours du deuxième trimestre de la grossesse ; les taux à la limite de la détection, peuvent être alors vérifiés par des méthodes plus sensibles, telle que la radio-immunologie.

II INTERET DE L'A.F.P. DANS LE DEPISTAGE PRECOCE DES MALFORMATIONS ET ANOMALIES

FOETALES

A - A.F.P. ET MALFORMATIONS DU TUBE NEURAL (M.T.N.)

C'est à la suite des travaux de BROCK et SUTCLIFFE en 1972 (21) que l'A.F.P. devint le marqueur privilégié pour le diagnostic anténatal des dysraphies nerveuses.

1 - Généralités sur les M.T.N.

Introduction

Les anomalies du tube neural sont des malformations congénitales du système nerveux central. Les plus fréquentes sont l'anencéphalie associée ou non à un Spina Bifida (S.B.), et le Spina Bifida associé ou non à une hydrocéphalie. Deux types de M.T.N. sont à distinguer ; les malformations ouvertes, qui mettent directement le liquide Céphalo-Rachidien (L.C.R.) au contact du liquide amniotique, et les malformations fermées, avec des lésions recouvertes d'une membrane épithéloïde.

Etiologie des M.T.N.

L'étiologie des dysraphies nerveuses est inconnue à ce jour (LAURENCE 130 - LEEK 133). La responsabilité d'un seul facteur est peu probable dans la majorité des M.T.N. (SEVER 213).

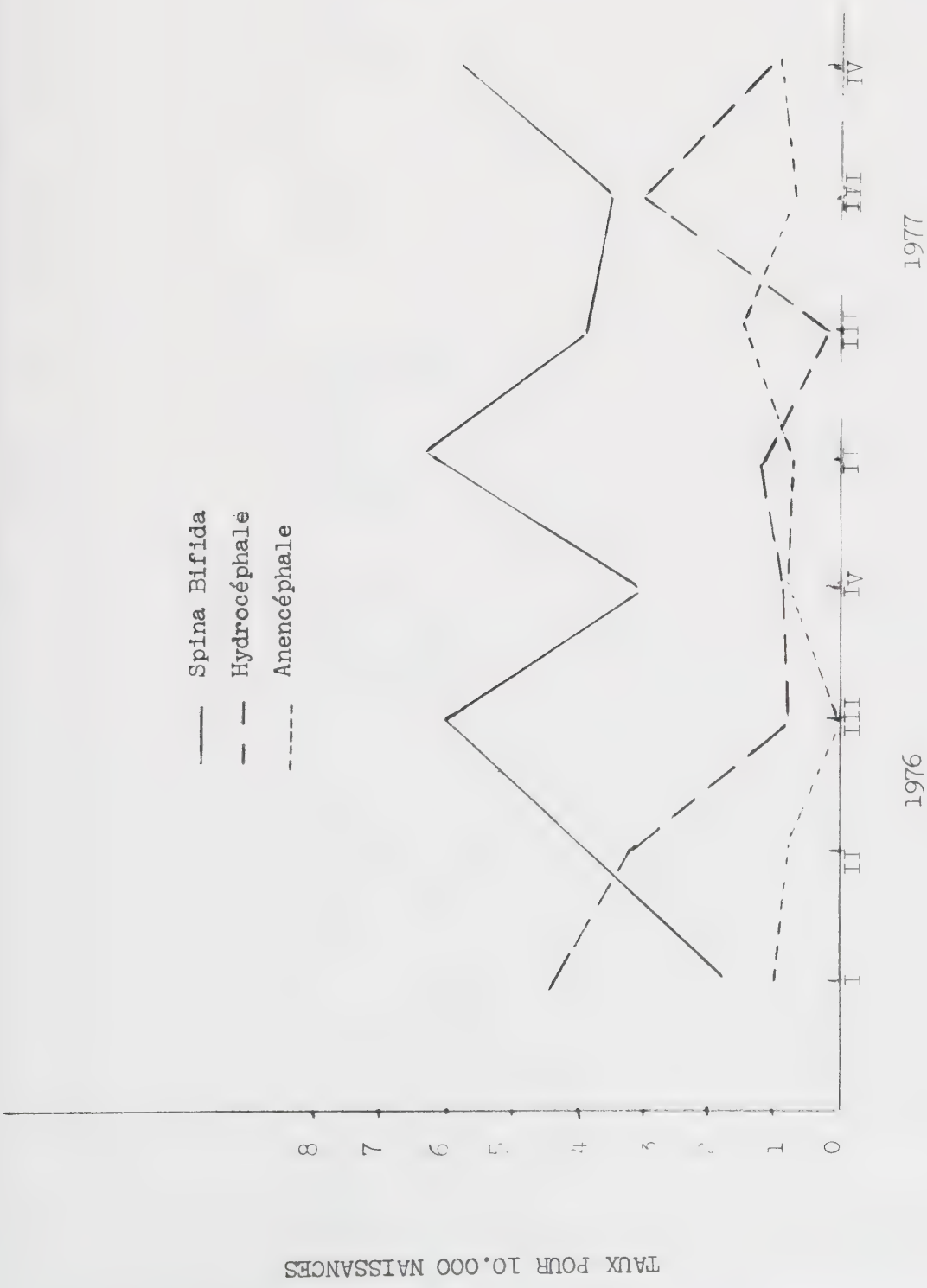
Une étiologie multifactorielle semble actuellement admise (BOUTROY 20).

Fréquence

Il existe de grandes différences suivant la géographie, dans l'incidence des M.T.N. Si cette incidence est de 4 pour mille dans le Royaume Uni, avec des taux presque doublés au pays de Galle et en Irlande du Nord, elle est de 1 pour mille en Scandinavie (67) et en France, variable suivant les régions, entre 1 pour mille et 6 pour mille (G. BOOG 18) avec 0,54 pour mille d'anencéphalie en moyenne.

Le recensement des malformations du tube neural pour les années 1976 et 1977 dans la région Rhône-Alpes est représenté par la Figure n°3.

FIGURE N° 3



Fréquence des anomalies du tube neural dans la
région Rhône-Alpes 1976-1977 d'après ROBERT (185)

Récurrence

Le risque de récurrence, chiffrable empiriquement, est calculé en fonction du nombre d'atteintes antérieures dans la même famille (BONAITI 17). Il est variable suivant les régions à forte ou à faible fréquence. De 5 % en Grande Bretagne (CARTER 46) pour une femme ayant accouché d'un enfant porteur d'une M.T.N., il passe à 2 ou 3 % en Europe Occidentale (CARTER 47).

Pour une femme ayant eu 2 enfants atteints, le risque de récurrence atteint 10 % (CARTER 45) et pour 3 enfants, 21 %.

Le calcul des risques de récurrence (SMITH 217, ZACKAI 255) et les enquêtes épidémiologiques, (L. SEVER 213) trouvent leur intérêt dans le dépistage des populations à haut risque qui peuvent bénéficier du diagnostic anténatal précoce.

2 - L'A.F.P. dans le L.A. des dysraphies nerveuses : historique et grandes statistiques.

La publication de BROCK et SUTCLIFFE (21) porte sur une étude rétrospective du taux d'A.F.P. mesuré dans le L.A. de 31 cas d'anencéphalie, 3 cas de spina bifida et 3 cas d'hydrocéphalie.

- Pour les 22 cas d'anencéphalie où le L.A. avait été prélevé entre 25 et 35 semaines de grossesse, les taux d'A.F.P. sont nettement élevés, mais pour 5 cas seulement des 9 derniers prélevés entre 35 et 42 semaines.

- Pour les 2 cas de spina bifida et les 3 d'hydrocéphalie, où le dosage avait été pratiqué après 32 semaines, 1'A.F.P. reste à des valeurs normales ; mais elle est trouvée à un taux 4 fois supérieur (350 µg/l) pour le spina bifida dont le prélèvement avait eu lieu à 13 semaines.

- A partir de ces observations, les auteurs ont suggéré l'utilisation de l'A.F.P. pour le diagnostic anténatal des M.T.N. ; ils ont émis des hypothèses physiopathogéniques qui sont encore discutées, et évoqué l'augmentation de l'A.F.P. du sérum maternel, dans les cas de M.T.N.

Quelques mois plus tard, BROCK et SCRIMGEOUR (22) publient un cas d'anencéphalie avec un taux d'A.F.P. à 18 semaines de gros-

sesse, neuf fois supérieur à la normale, toujours rétrospectivement.

En 1973, LORBER et Coll. (142) dans une étude prospective sur 38 grossesses avec risque de M.T.N., découvrent un cas d'A.F.P. très élevée (40 fois la normale à 20 semaines de grossesse, soit 250.000 $\mu\text{g/l}$) ce qui les conduit à effectuer un avortement thérapeutique (il s'agissait d'un anencéphale).

Peu de temps après, SELLER et Coll. (194), rapportent un cas similaire avec diagnostic précis à 18 semaines de grossesse d'une anencéphalie : taux d'A.F.P. 30 fois supérieur à la normale (350.000 $\mu\text{g/l}$ pour une valeur moyenne de 15.500 $\mu\text{g/l}$). Un examen aux ultra-sons affirmant le diagnostic, un avortement thérapeutique fut alors pratiqué à 20 semaines.

ALLAN et Coll. (5) publient les 2 premières grossesses avec Spina Bifida diagnostiquées par le dosage de l'A.F.P. et avortées.

De nombreuses publications viennent confirmer ces premiers cas. (69), (129), (204), (18), (25), (163), (155), (244), (27).

ETUDE DE QUELQUES GRANDES STATISTIQUES.

Actuellement, le dépistage des M.T.N. par le dosage de l'A.F.P. dans le L.A., se pratique dans plusieurs centres de diagnostic anténatal ; ce qui permet de répertorier de nombreux cas.

Lors de la conférence de STOCKHOLM, en Juin 1975 portant sur le diagnostic anténatal, une revue des résultats des différents centres portant sur 3565 échantillons de liquide amniotique, met en évidence 79 diagnostics de M.T.N. avant 24 semaines de gestation (67).

TABLEAU III

	Nombre de P.L.A.	Nombre d'A.F.P. élevées	Nombre de M.T.N.
GLASGOW and WEST SCOTLAND	595 P	18	22
BELFAST	140 P	7	6
LONDON	926 P + R	25	18
EDIMBOURG	314 P 800 R	16 P 13 R	16 P 13 R
COPENHAGUE	118 P 200 R	5	1
STOCKHOLM HELSINKI UPPSAV, USA	203 + 120 + 103 + 52	6	0
TOTAL	3565	90	79

P = Prospectif

R = Rétrospectif

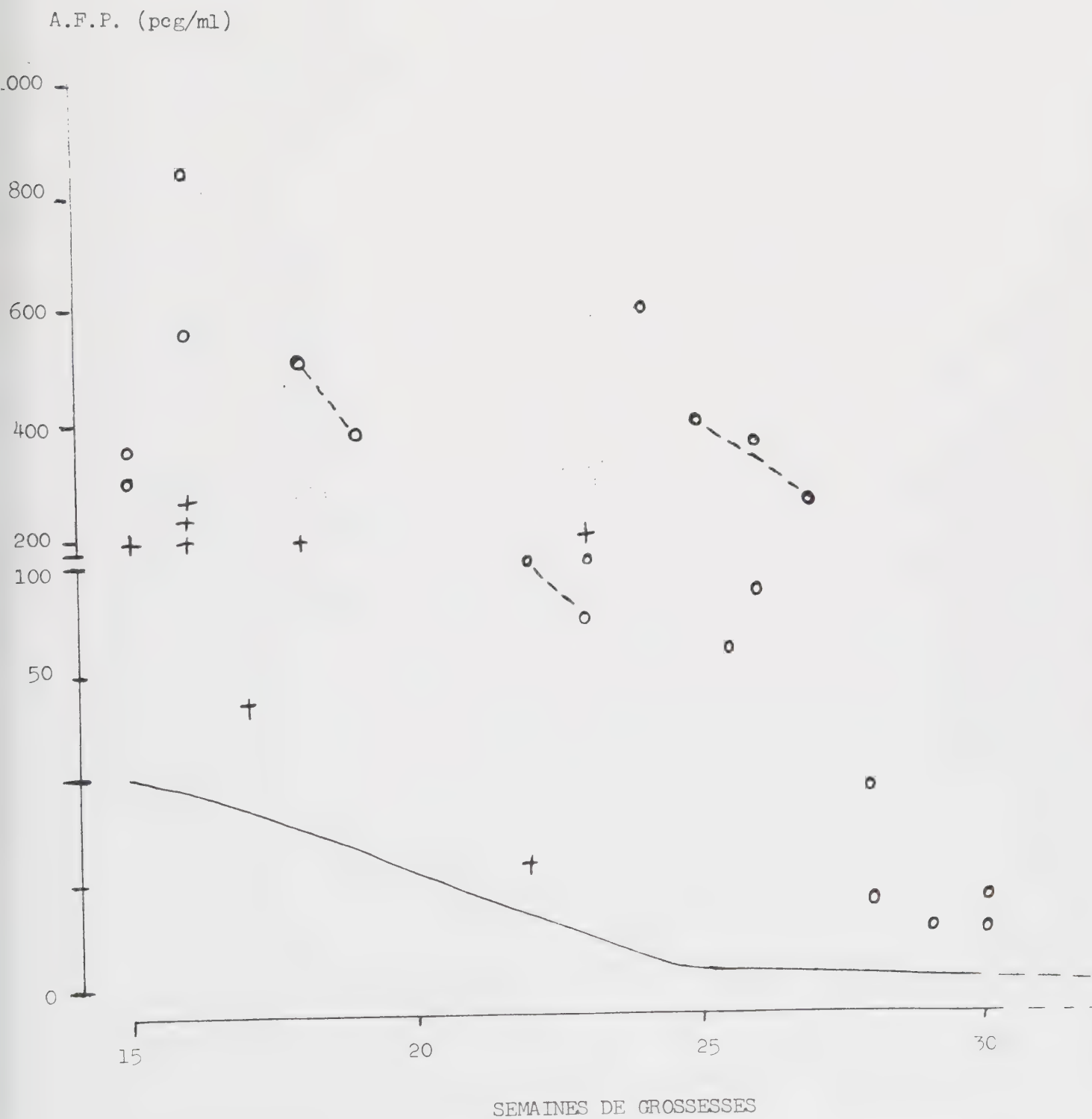
- KLEIJER et Coll. (12) rapportent en 1978, l'expérience de trois centres de diagnostic prénatal en Hollande, résumée dans le tableau n° IV et la Figure n° 4.

	Nbre de P.L.A.	Spina Bifida	Anencéphalie
Risque de récurrence de M.T.N.	585	5	4
Risque d'autres anomalies congénitales	1342	2	1
Complications entre 20 et 40 semaines de grossesse	253	0	20
TOTAL	2180	7	25

TABLEAU IV
Malformations du tube neural

Tous les échantillons de L.A., excepté dans le dernier groupe, furent obtenus par amniocentèse avant 20 semaines.

FIGURE N° 4



- Brock reprenant les résultats qu'il a observés de 1972 à 1976 (34) (36) donne le tableau suivant :

Nombre de dosages	1314
Nombre de gestantes	1263
A.F.P. augmentée	66
Contamination de sang foetal lors d'A.F.P. <u>augmentées</u>	16
Nombre d'avortements thérapeutiques	50
Anencéphalies	25
Spina Bifida	18
Autres anomalies	7

TABLEAU V

Etude prospective du taux de l'A.F.P. dans le L.A.

- MILUNSKY (160) résume l'expérience de BOSTON portant sur 6.500
amniocentèses

TABLEAU VI

Indications	Nbre de cas	Malformations du tube neural	Autre issue anormale	issue normale
ATCD d'enfant avec M.T.N.	1041	17 (1,6 %)	34	527
ATCD d'enfant avec hydrocéphalie	62	1 (1,6 %)	5	36
Parent atteint d'une M.T.N.	33	-	-	15
Parent atteint d'hy- drocéphalie	2	-	-	1
ATCD de 2 enfants avec M.T.N.	44	2 (4,5 %)	1	30
ATCD de 2 enfants avec hydrocéphalie	3	-	-	3
Histoire familiale de M.T.N.	106	-	2	38
Histoire familiale d'hydrocéphalie	3	-	-	1
Suspicion d'anomalie foetale	60	3	19	15
Age Maternel avancé	5110	14 (1,365)	250	2262
ATCD de syndrome de Meckel	3	2	-	-
ATCD de néphrose congé- nitale	1	-	1	-
M.T.N. connue	32	32	-	-
TOTAL	6500	76	313	2928

Parmi les centres de diagnostic anténatal existant en France, BOUE (19) cite 3 foetus atteints sur 1300 amniocentèses, LARGET-PIET (124), 5 M.T.N. sur 736 ponctions de liquide amniotique.

Avant 24 semaines de gestation, tous les cas d'anencéphalie se sont révélés accompagnés d'un taux très élevé d'A.F.P. dans le liquide amniotique ; et la plupart de temps supérieur aux autres M.T.N. ouvertes (KIMBALL 117). Pour les spina bifida ouverts, les taux sont plus bas, entre 4 et 10 déviations standards (BROCK 36), (MALMQUIST 148), (MILUNSKY 156). Mais dans 1 cas sur 10 de spina bifida, la lésion est fermée (NØRGAARD et PETERSEN 167).

Les résultats sont différents pour les M.T.N. fermées, le premier, LAURENCE (129) en 1973, publie les cas d'un foetus microcéphale porteur d'une encéphalocèle recouverte d'une membrane épithélioïde avec un taux d'A.F.P. dans le liquide amniotique normal, à 16 semaines de grossesse. Puis NEVIN et Coll. (163) en 1974 et STEWART en 1975 (220) confirment ces données, de même que HARRIS et Coll. (102). Les encéphalocèles et myélocèles épidermisés, les méningocèles, les petits myélocèles ouverts sont associés à des valeurs normales d'A.F.P. dans le liquide amniotique. Ces dysraphies nerveuses avec les hydrocéphalies, ne représentent que 10 % des M.T.N. (67).

Il semble bien qu'il en soit de même pour les hydrocéphalies (HARRIS 102), (WEISS 298), (GUIBAUD 99), (HENRION 108), bien que SEPPALA et UNNERUS aient publié 3 cas associés à des taux élevés d'A.F.P., mais en fin de grossesse (208) BROCK, quant à lui, ne tranche pas (36), avec 2 hydrocéphalies non diagnostiquées pour 1 cas reconnu.

EN CONCLUSION : Si l'A.F.P. présente un intérêt majeur pour les M.T.N. ouvertes, elle ne peut pas être utilisée pour le diagnostic des M.T.N. fermées.

B - A.F.P. ET MALFORMATIONS AUTRES QUE LES M.T.N.

Il est rapidement apparu que le taux d'A.F.P. était augmenté lors d'autres malformations foetales.

1 - Malformations digestives

Elles rassemblent les sténoses du tractus gastro-intestinal et les défauts de la paroi abdominale.

a - Atrésie de l'oesophage

SEPPALA en 1973 (206) et en 1974 (209) rapporte 2 cas d'atrésie de l'oesophage avec des taux élevés de l'A.F.P. dans le liquide amniotique, mais en fin de grossesse (34 et 37 semaines), dans la deuxième observation, l'atrésie oesophagienne était de plus, compliquée d'une fistule broncho-oesophagienne. COMBET (57) relate 1 cas à 39 semaines, sans élévation d'A.F.P. CLARKE (53), dans une étude rétrospective sur le taux d'A.F.P. dans le sérum maternel et dans le liquide amniotique ne retrouve pas d'augmentation pour 3 cas.

Aucun diagnostic précoce n'a été publié à ce jour .

b - Sténose du duodénum

En 1975, WEINBERG et Coll. (242) décrivent 1 cas d'atrésie duodénale à 15 semaines de grossesse avec un taux d'A.F.P. à 100.000 $\mu\text{g/l}$, et à 17 semaines de 26.000 $\mu\text{g/l}$. Il existait, en outre, une trisomie 21.

LESCHOT (139) publie 1 cas à 36 semaines, associé à une "absence localisée" de peau ; de même AINBENDER (3) trouve 1 cas de pancréas annulaire à 36 semaines avec un taux élevé d'A.F.P. dans le liquide amniotique.

c - Omphalocèles et laparoschisis

Les observations sont plus nombreuses et plus intéressantes : les premières sont faites par DE BRUIJN (61) à 33 semaines, et BROCK (27) dans 2 cas à 10 et 16 semaines de grossesse. NEVIN et AMSTRONG (164) trouvent un taux d'A.F.P. très élevé à 16, 17 semaines dans les L.A. d'une grossesse triple : 1 des foetus est porteur d'une

volumineuse omphalocèle englobant foie et intestin. Puis KUNZ (123), SEPPALA (211), AINBENDER (3), BINKS (15), KLEIJER (121), LESCHOT (139), GORDON (91), DOUGLAS (63) et KING (118) publient leurs observations.

D'autre part, CLARKE (53) cite 2 cas avec des taux très élevés (une omphalocèle et un gastroschisis) dépistés par une augmentation de l'A.F.P. dans le sérum maternel. BROCK (36) est plus restrictif : pour 2 cas découverts au cours du diagnostic prénatal, il donne 2 cas non reconnus. Il en est de même pour KING (118) et CLARKE (53) qui rapportent chacun une observation avec A.F.P. normale dans le L.A.

Sur les 7 dosages de l'A.F.P. du liquide amniotique retrouvée pathologique et pratiquée dans le cadre d'un diagnostic anténatal, l'anomalie fut reconnue in utero une seule fois par KING (118) grâce à l'amniographie.

Dans un article très fouillé, KING et PRESCOTT notent l'âge maternel avancé pour les cas d'omphalocèles (32 ans et demi de moyenne) et l'incidence plus grande des malformations dans les grossesses multiples (surtout monozygotes). Il semblerait qu'il existe une corrélation entre la taille de l'omphalocèle et le taux d'A.F.P., corrélation à confirmer par une étude prospective.

Nous rapportons 3 cas (une omphalocèle, 2 laparoschisis) à cette série, diagnostiqués in utero deux fois.

Le tableau IV résume les cas publiés à ce jour.

2 - Malformations rénales.

SEOOAKA et RYISKAGTU (208) décrivent le premier cas de néphrose congénitale en 1972, chez une femme à 36 semaines de gestation, avec des taux élevés d'A.F.P. du liquide amniotique. KJESSLER (119) en fait le premier diagnostic anténatal précoce à 18 semaines, avec un taux d'A.F.P. du liquide amniotique 200 fois supérieur à la normale, et publie un deuxième cas à 14 semaines (120).

Plusieurs autres observations viennent confirmer la valeur du diagnostic de cette maladie héréditaire toujours mortelle dans la prime

AUTEURS	Semaines de gestation	Indication de la P.L.A.	A.F.P. L.A.ng/l	Taille du défaut pariétal	Autres Anomalies	Devenir de la grossesse
KONZ	15	Antécédent de TR 21	110.000	Large foie + anse grêle	-	I.T.G.
NEVIN	16	M.T.N.	450.000	4 cm	Anomalie des mains grossesses triple	F.C.S.
BINS	16	Age maternel	82.000	Large (foie)	grossesse gémellaire	I.T.G.
KING	16	Hydramnios	250.000	3 cm	Anomalies rénales	I.T.G.
CLARICE	19	AFP maternelle augmentée	185.000	Gastroschisis 2 cm	-	I.T.G.
DOUGLAS	20	M.T.N.	450.000	?	-	vivant opéré
DOUCIAS	22	M.T.N.	340.000	?	-	vivant opéré
CLARKE	23	AFP maternelle augmentée	170.000	?	Fractures multiples	I.T.G.
GORDON	23	N.T.D. AFP maternelle augmentée	250.000	?	-	?
AINBENDER	24	Souffrance foetale	42.000	Enorme	-	Mort in utero
SEPPAIA	26	Travail prématuré	100.000	Large	Multiples + polykystose rénale	Mort in utero
IESCHOT	28	Hydramnios	27.000	?	?	?
DEBRUIJN	33	Maturité foetale	5.000	Large contenant foie et intestin	-	Vivant
KLEIJER	33	Hydramnios	110.000	?	?	?
KLEIJER	34	Hydramnios	4.000	?	?	?

I.T.G. Interruption thérapeutique de grossesse

F.C.S. Fausse couche spontanée

A.F.P. du L.A. élevée dans les cas d'omphalocèles et de laparoschisis

(Revue de la littérature)

enfance. (SECOAKA 212, RAPOLA 181, THOM 226, KLEIJER 121, WIGGELLIN-KHUIZEN 250, MILUNSKY 159). Tout dernièrement, AULA (8) publie 7 cas diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage anténatal de 23 cas de grossesses à haut risque de néphrose congénitale.

La néphrose congénitale, maladie rare, (estimée à 1/10.000 naissances) héréditaire (autosomique récessive), caractérisée cliniquement par un syndrome néphrotique et microscopiquement (microscope électronique) par des lésions glomérulaires au niveau des cellules épithéliales et de la membrane basale, entraîne toujours, de même l'anencéphalie, une augmentation de l'A.F.P. dans le liquide amniotique.

BROCK (36) présente un cas d'hypoplasie rénale avec A.F.P. normale, sans donner plus de précision.

3 - Syndrôme de MECKEL

Le syndrome de MECKEL décrit en 1882, constitue une entité propre parmi les malformations du tube neural, avec sa transmission héréditaire sur le mode autosomique récessif (MECKE - PASSARGUE). Ce syndrome associe reins polykystiques, méningocèle ou encéphalocèle, polydactylie, fente palatine et autres malformations moins fréquentes. M. SELLER décrit le premier cas en 1975 (198) le diagnostic anténatal à 19 semaines avec une élévation marquée d'A.F.P. dans le liquide amniotique. AULA (7) un cas, KIMBALL (117) 2 cas, CHEMKE (52) 1 cas, SELLER (202) 2 autres cas et FRIEDRICH (74) 2 cas : diagnostiquent des foetus atteints grâce au dosage de l'A.F.P. dans le liquide amniotique au cours du deuxième trimestre de grossesse à haut risque. (récurrence théorique de 25 %).

Il est noté dans tous les cas, excepté celui de CHEMKE, une anomalie du tube neural, ouverte ou fermée. Le foetus sans M.T.N. était porteur seulement de reins polykystiques et d'hexadactylie. CHEMKE suggère que l'existence d'une M.T.N. n'est pas obligatoire dans le syndrome de MECKEL.

L'examen des résultats (FRIEDRICH et AULA) tableau VIII, fait apparaître une augmentation croissante de l'A.F.P. dans le L.A., contrairement aux autres M.T.N. où il existe une courbe décroissante d'A.F.P.

Age grossesse A.F.P./L.A. Valeurs normales mg/l A.F.P. dans le sérum maternel
(en semaine)

14	30	19 - 36	< 20 µg/l
-			
16	58	13 - 29	< 20 µg/l
-			
19	71	7 - 20	< 20 µg/l
-			

TABLEAU VIII

Ceci est à rapprocher des cas de néphroses congénitales et met en relief la participation prédominante des reins dans l'élévation de l'A.F.P. du liquide amniotique. D'autre part, la non fiabilité du dosage de l'A.F.P. dans le sérum maternel est soulignée.

La première de nos observations peut être rapprochée de celle de CHEMKE.

4 - Autres anomalies

Quelques observations notent une A.F.P. élevée de façon inconstante et discutée dans d'autres malformations.

a - Syndrôme de TURNER

Suite à l'article de M. SELLER et Coll. (196) découvrant une A.F.P. élevée, dans 3 cas sur 4 syndrômes de TURNER au cours de fausses couches spontanées, certains auteurs ne retrouvèrent pas d'augmentation pour ce syndrôme (MILUNSKY 156), d'autres imputèrent cette augmentation de l'A.F.P. à la mort des foetus.

HUNTER (109) trouve une A.F.P. élevée au cours d'une amniocentèse, avec foetus vivant, et rejoint M. SELLER (200) pour l'explication physiopathologique de cette augmentation.

SUTHERLAND (224) à partir d'un cas, repose le problème de l'origine de cette A.F.P.

b - Sinus PILONIDAL

JANDIAL (111) provoque un avortement thérapeutique pour une A.F.P. dans le liquide amniotique élevée, retrouvée en 2 fois, et le fœtus présentait uniquement un sinus pilonidal. BROCK (36) ne retrouve pas d'A.F.P. élevée pour 2 anomalies identiques.

c - Tératome sacro-coccygien et autres anomalies

L'observation publiée en 1974 par SCHMID et MUHLETHELER (192) de tératome sacro-coccygien à 26 semaines de grossesse, reste la seule jusqu'à présent. De même celle de FITZSIMMONS (71) pour un défaut congénital de peau, associé à une trisomie 13.

La tétralogie de FALLOT, signalée par SEPPALA (211), au troisième trimestre, n'est pas retrouvée avec un taux augmenté d'A.F.P. par P.A.M. WEISS. (243).

C - A.F.P. ET GROSSESSES PATHOLOGIQUES SANS MALFORMATION FOETALE.

a - A.F.P. et mort foetale.

Décrite par de nombreux auteurs, (SEPPALA 205, GUIBAUT 97 et 98, RITTER 184, HIGA 107 et WISNIEWSKI 251) cette augmentation de l'A.F.P. dans le liquide amniotique dans les cas de morts foetales in utero, au cours des troisième, deuxième et premier trimestres, est surtout intéressante du point de vue physiopathologique.

WEISS et Coll. (247) étudient l'A.F.P. dans le sérum maternel et dans le liquide amniotique au cours d'avortements thérapeutiques, et s'ils observent une forte élévation de l'A.F.P. dans le sérum maternel, celle-ci reste à un taux stable dans le L.A.

b - A.F.P. et allo-immunisation anti-Rhésus

Signalée par BROCK en 1972 (22), SEPPALA (207) au cours du troisième trimestre, puis retrouvée par d'autres auteurs (GUIBAUD et Coll 96), l'augmentation de l'A.F.P. dans le

liquide amniotique ne serait pas en corrélation avec la sévérité de l'iso-immunisation au cours du deuxième trimestre : pour EROCK (27), 2 cas anormaux sur les 15 cas de grossesses suivies, ne se sont pas révélés plus graves que les autres, puisque les deux foetus sont nés vivants.

Pour WHYLEY (249) et COMBET (57) l'A.F.P. serait pathologique dans les cas graves, avec mort foetale.

L'A.F.P. peut, certes, apporter des renseignements mais ne représente pas un élément indispensable à la surveillance de ces cas de grossesses avec allo-immunisation.

c - A.F.P. et grossesses gémellaires

Les cas de grossesses multiples pourraient entraîner une augmentation de l'A.F.P. dans le liquide amniotique (EROCK 27). Cette notion est discutée (GORDON 92). Les cas de grossesses multiples mono-amniotiques (2 % des cas) doivent théoriquement présenter une augmentation de l'A.F.P. Par contre, pour les autres, les taux retrouvés sont normaux, SELLER (211).

L'A.F.P. du sérum maternel est pratiquement toujours augmentée. (WALD 237, HERBINET 106). L'observation de VINCE (234) pose-le problème des cas de grossesses gémellaires méconnues.

Nous reproduisons le tableau des malformations associées à des élévations de l'A.F.P. dans le liquide amniotique, d'après GALITZIN (77), résumant ce chapitre.

AGE DE LA GROSSESSE

- de 24 semaines

+ de 24 semaines

HABITUELLEMENT

ANENCEPHALIE	+	+
SPINA BIFIDA	+	+
NEPHROSE CONGENTIALE	+	+
OMPHALOCELE	+	+
MORT FOETALE	+	+

PARFOIS

ATRESIE DUODENALE	+	+
ATRESIE OESOPHAGIENNE	?	+
TERATOME SACRO-COCCYGIEN	?	+
SYNDROME DE MECKEL	+	?
SYNDROME DE TURNER	+	?
HYDROCEPHALIE	+	+
SINUS PILONIDAL	+	?
DEFAUT CONGENITAL DE PEAU	+	?
IMMUNISATION RHESUS	+	+
GEMEILLITE	+	?
TETRALOGIE DE FALLOT	?	+

TABLEAU IX

D - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUGMENTATION DE L'A.F.P. DANS LE LIQUIDE AMNIOTIQUE

Les mécanismes qui produisent une augmentation d'A.F.P. dans les différents types d'anomalies, ne sont pas totalement élucidés.

1 - Dans les M.T.N. ouvertes

BROCK et SUTCLIFFE (21) avaient émis l'hypothèse que l'A.F.P. diffusait à partir du tube neural exposé dans le liquide amniotique pour les anencéphalies et Spina Bifida ouverts. C'est le "leakage-theory" qui expliquait cette augmentation d'A.F.P. par la disparition de la barrière entre sang foetal, liquide céphalo-rachidien d'une part et le liquide amniotique, d'autre part (ADINOLFI 1).

Entre 16 et 18 semaines, le taux d'A.F.P. du liquide céphalo-rachidien foetal, se situe entre 1200 µg/ml et 420 µg/ml (SELLER et ADINOLFI 197) (BROCK 21), pour un taux sérique entre 2.000 et 3.000 µg/ml. La forte concentration en A.F.P. du liquide céphalo-rachidien étant donc en faveur de cette hypothèse. Par ailleurs, le dosage de l'A.F.P. dans le sérum foetal des anencéphalies par SELLER (195) prouve qu'il n'y a pas d'augmentation de l'A.F.P. foetale, même dans le cas de myéloméningocèles (SEPPÄLÄ 210, BROCK 24). Ceux-ci confirmaient également le "leakage-theory".

- CHAUBE en 1975 (50), se fondant sur des arguments anatomiques et embryologiques, est certain de l'existence d'une communication entre le L.C.R. et le L.A. pour tous les myélocèles, durant trois à quatre semaines.
- Pour BROCK en 1976 (31), la plupart des M.T.N. sont recouvertes par une fine membrane, ce qui entraîne un gradient de concentration entre L.A. et circulation foetale. L'A.F.P. diffuserait donc à partir des vaisseaux exposés au niveau de la malformation.
- Cependant, cette hypothèse plausible nécessite un transport de l'A.F.P. à travers une couche cellulaire supplémentaire et serait moins logique que la diffusion simple de l'A.F.P. du L.C.R. à travers la membrane recouvrant la dysraphie (KING 118).
- Une communication directe entre sang foetal et liquide amniotique est possible dans les cas graves d'anencéphalie avec rachischisis,

ce qui explique la découverte d'érythrocytes foetaux dans le L.A. (MILVINSKY 158 bis).

- Les lésions recouvertes d'une membrane plus épaisse, telles que les M.T.N. fermées, ne sont pas accompagnées de taux pathologiques d'A.F.P., ce qui est logique dans les deux hypothèses.

2 - Dans les malformations digestives

a - Pour les atrésies de tractus gastro-intestinal, une explication logique est donnée dans les cas de sténose située sous l'ampoule de VATER (WEINBERG 242). La bile contient de l'A.F.P. en quantité importante, comme le prouvent l'augmentation de l'A.F.P. sérique des nouveaux-nés porteurs d'une atrésie des voies biliaires (KANG 112) et le dosage de l'A.F.P. dans la bile et le liquide gastrique (SEPPÄLÄ 209). La régurgitation gastrique dans les cas de sténoses sous vatriennes entraîne donc une augmentation de l'A.F.P. dans le liquide amniotique, ce qui est la seule explication possible, l'A.F.P. du sérum et de l'urine foetale étant normale (SEPPÄLÄ 209).

b - Dans les cas d'atrésie de l'oesophage, cette explication est reprise par SEPPÄLÄ lors de l'association de l'anomalie avec une fistule trachéo ou bronchodigestive, qui permet la régurgitation de suc gastrique et de bile. Pour les cas sans fistule aérodigestive, l'absence de déglutition et d'absorption de L.A., commune aux atrésies et aux anencéphalies, expliquerait l'augmentation de l'A.F.P. par la non destruction des protéines amniotiques (WEISS 246).

On peut rapporter à ce mécanisme, les rares cas d'A.F.P. anormaux pour des anomalies labiales et palatines en fin de grossesse (HENRION 104).

c - Omphalocèles et laparoschisis possèdent une caractéristique anatomique commune avec les M.T.N. : c'est l'existence d'une lésion recouverte par une fine membrane très vascularisée.

Le sac séreux recouvrant omphalocèles et myéloméningocèles présente pratiquement les mêmes propriétés histologiques. Les deux théories en compétition pour les M.T.N. sont applicables. BROCK (31) fait intervenir la translocation facile des composants du sérum foetal dans le L.A. à partir des vaisseaux sanguins des viscères extra-abdominaux.

L'autre hypothèse, fait remplacer le L.C.R. par le liquide péritonéal : le seul point faible de cette théorie, réside dans le fait que le dosage de l'A.F.P. dans le liquide péritonéal foetal n'a pas été pratiqué, et que les taux ne sont pas encore connus si l'on excepte le dosage fait sur un liquide d'ascite dans l'observation décrite par GUIBAUD et Coll. (100). Il est plus que probable que le liquide péritonéal non pathologique soit riche en A.F.P., étant donné les nombreuses connections vasculaires et lymphatiques avec le foie foetal, principale source d'A.F.P.

- Pour les gastroschisis, il existe en plus une obstruction du tractus gastro-intestinal, entraînant une régurgitation de bile riche en A.F.P. ; et ce mécanisme peut être associé pour les omphalocèles, car les anomalies de rotation du tube digestif sont fréquemment retrouvées (DOUGLAS 63).

3 - Dans les malformations rénales

Toujours accompagnée d'un taux élevé d'A.F.P., la néphrose congénitale caractérisée par un syndrome néphrotique avec protéinurie dans la vie néo-natale, se manifeste de même in utero avant 20 semaines. La protéinurie entraîne une augmentation de l'A.F.P. du liquide amniotique, en raison de la forte concentration sérique. Le taux d'A.F.P. mesuré dans l'urine foetale est 3 fois supérieur à la normale (KJESSLER 120).

A l'inverse, l'agénésie rénale (syndrome de POTTER) devrait s'accompagner de taux amniotiques très bas, du fait de l'absence de la contribution rénale à l'élimination de l'A.F.P. foetale (BROCK 31) (AINBENDER 76).

4 - Dans le syndrome de MECKEL

Deux mécanismes interviennent alors : la M.T.N. qui participe certainement à l'augmentation du taux d'A.F.P. et l'anomalie rénale qui devient prédominante par une élimination accrue d'A.F.P. urinaire. Ce qui explique les taux croissants d'A.F.P. retrouvés dans les amniocentèses itératives de 16 à 20 semaines. (FRIEDRICH 74)

5 - Dans le syndrome de TURNER

Le liquide contenu dans les ptérygions du cou, présente un taux d'A.F.P. beaucoup plus important que celui du L.A. Il a été prouvé par une observation (SUTHERLAND 224), que la ponction avait été faite à ce niveau, et que le liquide prélevé n'était pas du L.A., ce qui expliquait le taux élevé. SELLER (200), en observant les replis cervicaux, remarque l'absence de peau latéralement et l'existence d'une fine membrane, à travers laquelle pourrait se faire une diffusion de l'A.F.P.

6 - Dans la mort foetale.

En théorie, quatre mécanismes peuvent intervenir pour augmenter l'A.F.P.

- Une production exagérée de l'A.F.P. par le tissu trophoblastique, en relation avec le "stress" de la mort foetale : mais l'A.F.P. d'origine placentaire, discutée, est certainement peu importante.
- L'émission de méconium dans le L.A. très fréquente en cas de souffrance foetale grave, pourrait augmenter l'A.F.P. du liquide amniotique. Mais plusieurs L.A. avec du méconium observés par KING (118) ne présentaient pas d'A.F.P. anormales.
- L'arrêt de l'utilisation de l'A.F.P. par le fœtus.
- La libération d'A.F.P. due aux phénomènes de lyse post-mortem, en particulier hépatique, paraît être le mécanisme le plus probable.

En Conclusion

Il existe certainement plusieurs mécanismes responsables de l'augmentation de l'A.F.P. du liquide amniotique. Ils font tous intervenir un passage direct ou indirect de l'A.F.P. des liquides extra-cellulaires du fœtus dans le liquide amniotique.

ETUDE

EXPERIMENTALE

METHODES - MATERIEL - RESULTATS

I - METHODES

Le prélèvement est rapidement transmis au laboratoire, où il est filtré et centrifugé. Le surnageant est analysé et conservé au congélateur à -30° C.

Un test de KLEIHAUER est systématiquement fait pour les liquides hémorragiques (méthode de NIERHAUS).

La recherche d'A.F.P. est pratiquée par la méthode d'immuno-diffusion radiale simple de MANCINI.

Cette méthode nécessite :

- des plaques prêtes à l'emploi (M. PARTIGEN)
- du sérum étalon BEHRING WERKE (Laboratoire HOECHST)
- du sérum de référence fourni aimablement par le Dr. SIZARET du Centre international de recherche du cancer de LYON.

Cinq microlitres de L.A. suffisent à cette technique.

La lecture des plaques qui a lieu théoriquement 48 heures après le dépôt, peut être faite à la 24^{ème} heure avec le même résultat. Le seuil de sensibilité de cette méthode est d'environ 10.000 μ g/l, ce qui est suffisant pour les taux d'A.F.P. au cours du deuxième trimestre de la grossesse.

La radio-immunologie a seulement été utilisée dans les cas douteux avec des taux bas. Les échantillons de L.A. sont alors dilués avec un soluté isotonique de NaCl. La détection de l'A.F.P. est pratiquée à l'aide de Kits alpha FETC RIATIK (ABOTT division Radiopharma diagnostic).

Les taux d'A.F.P. sont exprimés en microgrammes par litre (μ g/l).

2 - MATERIEL D'ETUDE

Il se compose de 568 échantillons de L.A. prélevés sur 484 gestantes (de 1974 à Juin 1979).

- Origine des observations

Tous les échantillons ont été analysés dans le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital de la Croix-Rousse ; les prélèvements ont été effectués à la Maternité de l'Hôpital de la Croix-Rousse pour 456 gestantes ; 27 des 31 autres femmes ont été ponctionnées à la Maternité de l'Hôpital Edouard Herriot.

- Age gestationnel au moment du prélèvement.

L'âge de la grossesse est de 13 semaines d'aménorrhée pour le prélèvement le plus précoce et de 25 semaines pour le plus tardif. L'âge gestationnel considéré (ou âge menstruel) est vérifié lors de l'examen échographique qui a lieu avant tout prélèvement, par la mesure des diamètres bipariétaux, thoraciques et abdominaux.

l'échantillonnage est le suivant :

Age gestationnel (en semaines)	13 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20 - 21 - 22 - 23 - 24
Nombre de prélèvements	1 - 4 - 18 - 73 - 182 - 154 - 58 - 37 - 20 - 11 - 8 - 2

TABIEAU X

- MODE DE PRELEVEMENT

Le L.A. a été prélevé dans 562 cas par amniocentèse précoce selon le protocole de THCUION (227 - 228).

Pour 552 cas, il s'agissait d'une ponction de L.A. effectuée dans le cadre d'un diagnostic anténatal, 7 cas avant avortement thérapeutique et 3 cas avant interruption volontaire de grossesse.

3 fois le prélèvement a été fait lors d'hystérotomie.

Pour 2 cas, le recueil a été pratiqué par voie basse après rupture des

membranes ; le dernier cas correspond à l'aspiration d'un oeuf complet au cours d'une fausse couche.

Le prélèvement a été unique 406 fois, itératif, 66 fois. et a été répété 3 fois dans 8 cas ; 3 gestantes présentaient une grossesse gémellaire bi-amniotique.

- INDICATIONS DU DIAGNOSTIC ANTENATAL (552 CAS)

Quelle que soit l'indication de l'amniocentèse, le dosage de l'A.F.P. est toujours effectué.

Les différents types d'indication sont rassemblés dans le tableau X1.

INDICATIONS	Nbre d'échantillons de L.A.	Nbre de gestantes	Estimation du type d'indication en pourcentage.
—			
Analyse chromosomique	469	397	83,5 %
—			
Anomalie chromosomique parentale	49	44	9,7 %
—			
Age maternel 36 - 39 ans > 40 ans	75 190	221	46,5 %
—			
Antécédents de trisomie	113	93	19,5 %
—			
Avortements à répétition	6	6	1,2 %
—			
Détermination du sexe myopathies-hémophilie	13	12	2,5 %
—			
Maladies du métabolisme	25	24	5 %
—			
Malformations du tube neural	58	54	11,4 %
—			
TOTAL	552	475	100 %

TABLEAU X1

Parmi les 54 femmes ayant des antécédents d'anomalie du tube neural (soit 58 échantillons de L.A.), on dénombre :

- 26 antécédents d'anencéphalie, dont un, associé à un spina bifida
- 25 SPINA-BIFIDA dont 5 associés à une hydrocéphalie et un associé à une omphalocèle.
- 2 parents porteurs d'un SPINA BIFIDA occulta
- 1 antécédent d'hydrocéphalie
- 2 antécédents d'holoprosencéphalie
- 4 antécédents d'exencéphalie

Certaines patientes (11 sur ces 54) ont subi une enquête génétique préalable à l'amniocentèse à l'Hôtel Dieu, service du Professeur ROBERT ou à la consultation de génétique de l'Hôpital Edouard Herriot : d'autres, à la consultation de génétique de l'Hôpital Debrousse (Pr. GUIBAUD).

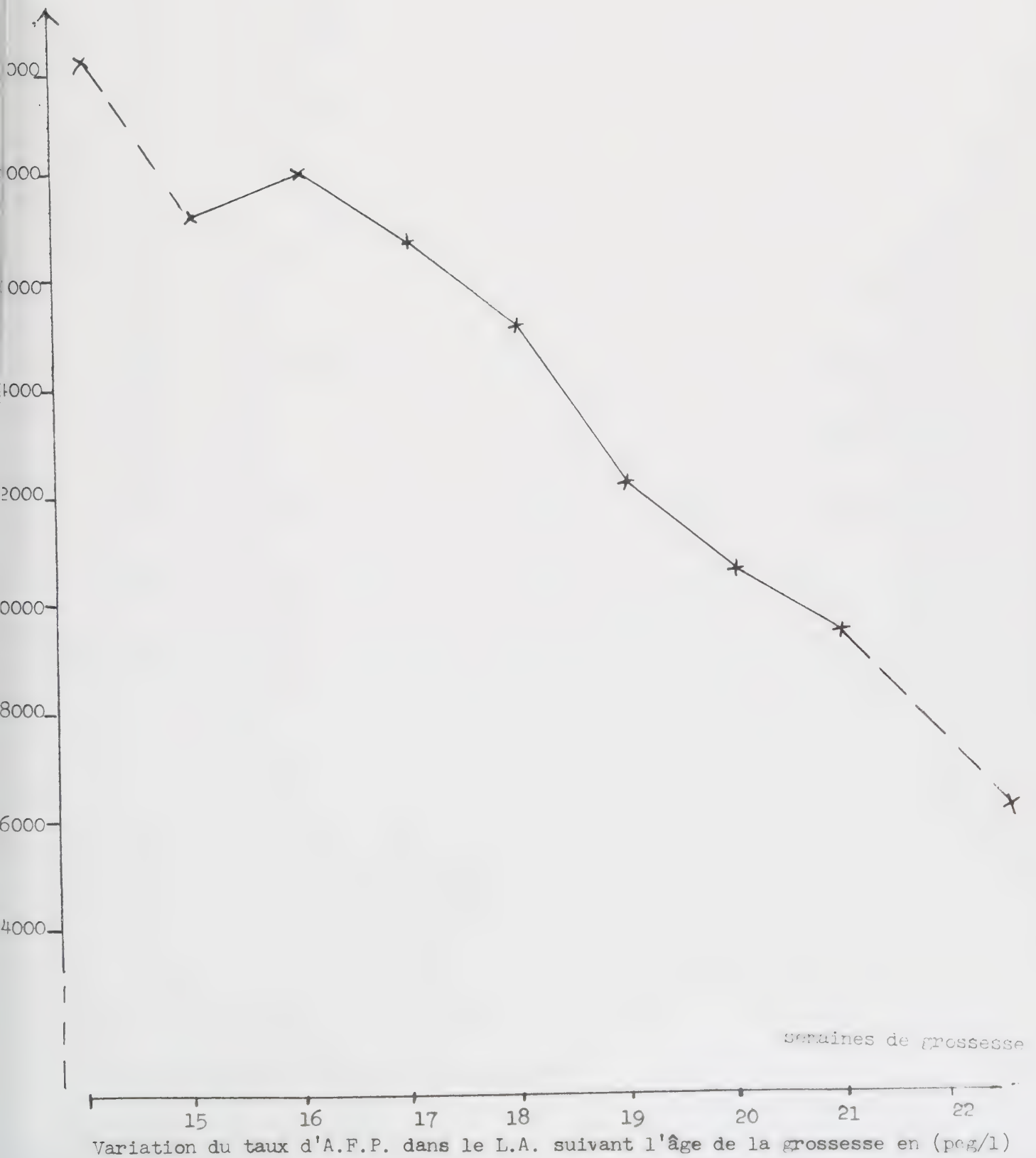
111 RESULTATS

1 - Valeurs normales de l'A.F.P.

- a - Les valeurs normales de taux d'A.F.P. ont été établies par le calcul des valeurs moyennes, à partir de 500 échantillons de L.A. prélevés entre la 14^{ème} et la 24^{ème} semaine d'une grossesse normale ayant donné naissance à un nouveau-né indemne de toute malformation.
- b - Nous avons donc éliminé les échantillons avec A.F.P. anormalement élevée (soit 12 échantillons) et 56 échantillons considérés comme anormaux, à savoir :
 - 26 échantillons pour 16 gestantes présentant une anomalie foetale, soit :
Anomalie de métabolisme (8 prélèvements pour 4 gestantes).
Anomalie chromosomique dans 18 cas (12 gestantes).
 - 18 échantillons pour 15 cas de grossesse avec mort foetale avant terme.
 - 9 prélèvements étaient contaminés par du sang foetal (test de KLEIHAUER positif, présence de nombreux érythrocytes foetaux).

- Enfin, une erreur gestationnelle certaine chez une femme ponctionnée 3 fois.

Nous reproduisons sur la figure n°5 et le tableau XII les valeurs normales de l'A.F.P., en fonction de l'âge gestationnel.



Age de la grossesse (semaines)	Nombre d'échantillons	A.F.P. en $\mu\text{g/l}$		
		taux moyens	Ecart. type	Valeurs extrêmes
13	1	30.000		
14	3	30.330	(24.580)	11.000 - 58.000
15	15	27.670	6.880	15.000 - 38.000
16	64	28.080	7.230	10.000 - 48.000
17	174	26.810	6.160	10.000 - 53.000
18	136	25.140	5.930	10.000 - 41.000
19	48	22.130	4.440	13.000 - 35.000
20	31	20.840	4.410	10.000 - 29.000
21	14	19.500	4.720	13.000 - 28.000
22	8	18.880	5.300	10.000 - 27.000
23	5	14.000	(3.390)	9.000 - 18.000
13 - 14 - 15	19	28.210	10.260	11.000 - 58.000
22 - 23 - 24	14	16.360	5.450	8.000 - 28.000

TABLEAU X11

A.F.P. dans le L.A. (500 échantillons) exprimés en $\mu\text{g/l}$
Valeurs moyennes - Ecart type - valeurs extrêmes

Pour définir les taux d'A.F.P. pathologiques, nous avons fixé arbitrairement la limite supérieure de la normalité à la valeur moyenne (compte tenu de l'âge gestationnel) additionnée de 5 écarts-types.

c - A.F.P. et grossesse gémellaire (5 cas)

Pour 3 cas de grossesses gémellaires de notre étude, nous avons trouvé des taux d'A.F.P. normaux et identiques, compte tenu de la précision du dosage, dans le L.A. des deux poches ponctionnées. Dans les 2 autres cas, le prélèvement ne fut obtenu que dans une poche. Les taux d'A.F.P. étaient, de même, normaux.

	Indication	Age de la grossesse (semaines)	A.F.P. (en $\mu\text{g/l}$)	Protéines totales g/l	Limite supérieure de la normale
1	Age maternel	17	26.500 26.500	6,5 6,0	57.600
2	Age maternel	18	23.000 21.000	5,5 6,5	54.800
3	Spina Bifida Occulta chez le père	19	21.000 19.000	5,5 6,0	44.300

TABLEAU X111

Valeurs de l'A.F.P. dans le L.A. des grossesses gémellaires.

2 - Valeurs normales de l'A.F.P. et anomalies foetales

17 anomalies foetales furent découvertes sur les 475 gestantes ponctionnées pour diagnostic anténatal, et se sont accompagnées d'un taux normal d'A.F.P.

Nous résumons dans le tableau XLV les 13 cas d'anomalies foetales suivies d'avortement.

ANOMALIES	Nombre de semaines	A.F.P. (ng/l)
KLINEFELTER	16 24 ^x	24.000 27.000
TURNER	18	23.000
T ₁₃ avec reins polykystiques	18	26.500
Trisomie 21	16	28.500
Trisomie 21	16	22.000
Translocation 4-9 déséquilibrée	17 23 ^x	37.000 16.000
Maladie de HURLER	18 19 20 ^x	26.000 12.000 14.000
Maladie de HURLER	17	38.000
Maladie de SCHULTZ	16 (14) ^{xx} 17 (15) ^{xx} 18 ^x (16) ^{xx}	52.000 43.000 23.000
Muscoviscidose	14	33.000
Maladie de BERKER	16 19 22 ^x	21.000 17.000 19.000
Maladie de DUCHÊNE	18	23.000
Maladie de DUCHÊNE	19	46.000

TABLEAU XIV

Valeurs de l'A.F.P. dans le L.A. des grossesses présentant une anomalie foetale métabolique ou chromosomique ayant entraîné un avortement thérapeutique (13 cas).

x prélèvements pratiqués au cours de l'interruption thérapeutique
xx âge gestationnel échographique.

3 - Valeurs anormales de l'A.F.P. avec malformations foetales.

L'A.F.P. a été trouvée à des taux anormalement élevés pour 5 cas de grossesses permettant le diagnostic anténatal précoce de malformations foetales. (Taux supérieur à la valeur moyenne + 5 Ecart-types).

1° observation

Mme L., portugaise, âgée de 29 ans, vue en 1974 pour sa quatrième grossesse, présente des antécédents chargés : premier enfant vivant (troubles psychomoteurs), puis deux accouchements prématurés à 7 mois de grossesse de foetus porteur d'exencéphalie (sans plus de précision).

Une amniocentèse est pratiquée en raison des antécédents de M.T.N. à 15 semaines. L'A.F.P. est dosée à 85.000 $\mu\text{g/l}$, dans un L.A. clair sans contamination sanguine, les protéines totales sont à 3,4 g/l. L'échographie ne rapporte pas d'anomalie, mais le diamètre bipariétal s'avère difficile à déterminer.

Une deuxième ponction est effectuée à 16 semaines, avec un L.A. clair : L'A.F.P. est alors à 120.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 4,5 g/l. Le test de KLEIHAUER est négatif.

Une deuxième échographie ne permet toujours pas d'affirmer la présence d'une tête foetale. L'avortement thérapeutique est alors décidé.

Un troisième échantillon de L.A. est prélevé au cours de l'avortement, l'A.F.P. est à 114.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines à 12,5 g/l. Un foetus de sexe masculin est expulsé indemne d'anomalie apparente. La vérification anatomique met en évidence deux gros seins, occupant toute la cavité abdominale ; à la coupe, il est noté des dilatations kystiques diffuses, élément très évocateur d'une maladie polykystique.

La patiente a été revue en 1976 pour une cinquième grossesse. Une amniocentèse faite à 16 semaines montrait une A.F.P. normale (16.000 $\mu\text{g/l}$), mais fut compliquée par l'apparition d'une hydorrhée. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire non diagnostiquée par l'échographie, qui devait malheureusement se terminer prématurément à 26 semaines malgré le traitement. Les foetus ne présentaient pas d'anomalie anatomique.

A posteriori, l'hypothèse d'un syndrome de MECKEL a été évoquée, mais nous ne possédons aucun renseignement sur les deux premiers foetus atteints d'exencéphalie.

2ème observation

L'indication d'amniocentèse pour Mme B., primipare, primigeste entre dans le cadre d'un diagnostic anténatal pour âge maternel élevé (43 ans). L'enquête génétique avait fait apparaître une possibilité de consanguinité éloignée. Le taux d'A.F.P. à 16 semaines de grossesse, est dosé à 380.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 6,5 g/l. Le L.A. était clair, la recherche d'érythrocytes foetaux s'est révélée négative. L'échographie exclut le diagnostic d'anencéphalie mais ne décèle pas d'anomalie.

Une seconde amniocentèse pratiquée une semaine plus tard, confirme l'élévation de l'A.F.P. à 400.000 $\mu\text{g/l}$, avec des protéines totales à 8 g/l. L'interruption thérapeutique est alors effectuée. Le foetus expulsé est polymalformé et présente :

- une agénésie de bras droit,
- un laparoschisis large
- une dilatation importante des ventricules latéraux.

Le laparoschisis intéresse le foie, l'intestin grêle, l'estomac, le colon, le rein droit.

Le caryotype foetal est normal.

3ème observation

Mme S., âgée de 38 ans, primipare, primigeste, est ponctionnée à 17 semaines de grossesse, après une enquête négative, pour analyse chromosomique en raison de l'âge maternel et anxiété de la patiente.

Le taux d'A.F.P. est de 100.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 6,5 g/l. Il n'y a pas de contamination sanguine.

Une deuxième échographie éliminant une anomalie eu tube neural, une nouvelle amniocentèse à 19 semaines, montre un taux d'A.F.P. à 101.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales sont à 6,5 g/l.

La troisième échographie pratiquée avant l'avortement, fait suspecter le diagnostic d'omphalocèle, avec existence d'une masse de 2 à 3 centimètres de diamètre en avant de l'abdomen. Le dernier prélèvement lors de l'avortement fait à 20 semaines, confirme l'élévation du taux d'A.F.P. à 96.000 $\mu\text{g/l}$, avec des protéines totales à 7,5 g/l .

Le fœtus polymalformé présente bien une omphalocèle contenant une partie de l'intestin grêle et du colon, une hydrocéphalie et une anomalie rénale (rein en fer à cheval). Le caryotype révèle une trisomie 18 expliquant l'implantation basse des oreilles et la flexion anormale du pouce.

4ème observation

Il s'agit d'une femme de 31 ans, ayant accouché de deux enfants normaux qui se trouve en début de grossesse avec un terme indéterminé. Une échographie pratiquée à environ 15 semaines de grossesse, permet de mettre en évidence une vitalité foetale correcte, le bipariétal est difficilement évalué.

Une deuxième échographie pratiquée un mois plus tard, confirme l'âge d'environ 19 semaines avec une bonne vitalité foetale, mais il est noté une discordance entre le diamètre bipariétal égal à 30 millimètres et les diamètres thoracique (39 mm) et abdominal (45 mm).

Une amniocentèse pour doser l'A.F.P. est donc réalisée à 19 semaines. Le taux d'A.F.P. est de 99.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 12 g/l . Le L.A. est citrin foncé, avec contamination de sang foetal (test de KLEINHAUER positif) mais la présence de sang foetal est insuffisante pour expliquer une telle augmentation d'A.F.P.

Le taux d'A.F.P. dans le sérum maternel est trouvé à 4.800 $\mu\text{g/l}$ (30 fois supérieur à la valeur moyenne). La recherche de cellules macrophagiques à adhésion rapide est positive, après 20 heures à 37°C.

Quatre jours plus tard, une troisième échographie met en évidence l'arrêt de la grossesse. Le taux d'A.F.P. du sérum maternel est alors de 2.250 $\mu\text{g/l}$. Le déclenchement du travail est effectué

par injection de prostaglandine intra-amniotique, 72 heures plus tard.

Le L.A. prélevé est brunâtre, avec une contamination de sang foetal. L'A.F.P. est dosée à 270.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 23 g/l.

L'expulsion d'un foetus de sexe féminin anencéphale, sans autre anomalie est obtenue à la dixième heure. L'A.F.P. intra-péritonéale et intra-cardiaque est trouvée à 400.000 $\mu\text{g/l}$ et 430.000 $\mu\text{g/l}$.

5ème observation

Observation de "la dernière heure" datant d'octobre 1979, rajoutée à notre étude, Mme F., âgée de 42 ans, est hospitalisée à 17 semaines pour cerclage prophylactique avant amniocentèse en raison de l'âge maternel élevé. Il s'agit d'une sixième grossesse ; on note dans les antécédents quatre fausses couches de 1966 à 1975 puis une hystéroplastie pour utérus malformé, suivie d'une grossesse sans problème en 1977.

L'échographie pratiquée avant l'amniocentèse montrait un bipariétal concordant. L'A.F.P. dosée s'élève à 205.000 $\mu\text{g/l}$ pour 3,6 g/l de protéines totales. Le L.A. clair ne présente pas de contamination sanguine.

Une deuxième échographie ne montre pas d'anomalie et c'est au cours du troisième examen que l'on met en évidence une masse extra-abdominale au niveau de l'ombilic et évoquant un laparoschisis.

Une mini-césarienne est pratiquée à 19 semaines, suivie de ligature tubaire. Un échantillon de L.A. est prélevé, l'A.F.P. est à 178.000 $\mu\text{g/l}$, les protéines totales à 4,5 g/l. Le test de KLEIHAUER ne montre que quelques rares érythrocytes foetaux. Le foetus de **sexe féminin**, présente un volumineux laparoschisis avec éviscération du foie, du grêle, du colon et d'une partie de l'estomac. Il existe de plus, une trisomie 18.

Le tableau XV résume ces observations.

Observations	Age en semaines	A.F.P. en $\mu\text{g/l}$	Limite supérieure de la normale.
N° 1 - Reins polykystiques MECKEL	15	85.000	62.080
	16	120.000	64.200
	18 ^x	114.000	54.800
N° 2 - Laparoschisis	16	380.000	64.200
	17	400.000	57.600
N° 3 - Omphalocèle + Hydrocéphalie	20	100.000	42.900
	21	101.000	43.100
	22 ^x	96.000	45.400
N° 4 - Anencéphalie	19	99.000	44.300
	20 ^{xx}	270.000	42.900
N° 5 - Laparoschisis	17	205.000	57.600
	19 ^x	178.000	44.300

TABLEAU XV

x Au cours de l'avortement thérapeutique

xx Mort foetale.

La limite supérieure de la normale étant fixée à la moyenne, additionnée de 5 Ecart-types.

4 - A.F.P. anormales en dehors des malformations foetales.

Deux dosages furent retrouvés supérieurs à la limite de la normalité.

- Dans un cas, il s'agissait d'une fausse-couche spontanée. Il a été pratiqué une ponction par voie basse, à 22 semaines de grossesse, fœtus encore vivant, poche des eaux bombant dans le vagin.
- Dans le second cas, le L.A. retiré au cours d'une amniocentèse itérative à 23 semaines (âge maternel élevé, échec de la première

culture) était sanglant : le test de KLEINHAUER mettait en évidence la présence de sang d'origine uniquement foetale.

Nous rassemblons dans les tableaux XVI et XVII les taux d'A.F.P. dans le L.A. d'avortement spontané et dans le L.A. contaminé par du sang foetal.

	âge en semaines	A.F.P. en µg/l	Valeurs moyennes	Limite supérieure normale
1 Fausse couche : oeuf complet expulsé	18	46.000	25.140	54.800
2 Fausse couche en cours	19	40.000	22.130	44.300
3 Fausse couche en cours	22	48.000	18.880	45.400

TABLEAU XVI

A.F.P. dans le L.A. d'avortements spontanés.

Pour le premier cas, l'A.F.P. est trouvée supérieure à la valeur moyenne plus 3 Ecart-types.

Le deuxième cas, égal à la valeur moyenne plus 4 Ecart-types.

Le troisième cas pathologique, avec un taux supérieur à la valeur moyenne plus 5 Ecart-types.

Age (semaines)		A.F.P. (pg/l)	Taux par rapport à la valeur moyenne (limite supérieure égale à la valeur moyenne + 5 déviations standards
1	17	24.000	< limite supérieure
2	18	31.000	< limite supérieure
3	18	40.000	< Limite supérieure
4	19	23.000	< limite supérieure
5	20	31.000	< limite supérieure
6	20	34.000	< limite supérieure
7	20	29.000	< limite supérieure
8	21	16.000	< limite supérieure
9	23	62.000	> valeur moyenne + 8 Ecart-types.

TABLEAU XVII

Valeur de l'A.F.P. dans le L.A. contaminé par du sang foetal
(KLEINHAUER positif, avec nombreux érythrocytes foetaux).

Nous retrouvons aussi deux grossesses avec erreur de l'âge gestationnel, (âge théorique supérieur à l'âge échographique) présentant des taux élevés d'A.F.P., mais inférieurs à la limite de la normalité. Nous le décrivons dans le tableau XVIII.

	Age théorique	Age échographique	A.F.P.(pg/l)	Valeur moyenne (pour l'âge théorique
1	19	17	39.000	22.100
	20	18	31.000	21.000
	23	21	25.000	16.000
2	14	14	52.000	28.000
	17	15	43.000	26.800
	18	16	23.000	23.100

TABLEAU XVIII

DISCUSSION

DISCUSSION

I VALEURS DE REFERENCE DE L'A.F.P.

- La lecture des valeurs de référence, montre les variations des taux d'A.F.P. d'un laboratoire à l'autre.
Ceci est compréhensible puisque les techniques de dosage sont différentes suivant les laboratoires.
- Les valeurs obtenues par radio-immunologie sont plus faibles que par l'immuno-diffusion radiale simple, pour un même échantillon. (LAURENCE 129). Cependant, il existe une corrélation entre les taux mesurés par immuno-diffusion radiale simple et radio-immunologie (HARRIS 102), de même entre les dosages pratiqués par électro-immuno-diffusion (LAURELL) et radio-immunologie pour L. CLOAREC et Coll. (54).
- L'absence d'une préparation pure d'A.F.P. rend difficile la comparaison des résultats des laboratoires, en raison de l'utilisation de standards différents. Plusieurs standards sont utilisés ; standards d'ABELLEV, de BEHRINGWERKE, de NISHI, de RUOSLAHTI, de l'O.M.S. (72/225). Les variations en teneurs d'A.F.P. d'une unité de standard de l'O.M.S. 72/225, peuvent aller de 0,54 à 1,81 µg/ml suivant les laboratoires (56).

STEWART (220) comparant le standard BEHRINGWERKE utilisé dans notre étude, et le standard de l'O.M.S. 72/225, montre que 1 µg du premier équivaut à 1,54 n unité du second.

KEYSER (114) étudiant les 3 standards les plus utilisés en Grande-Bretagne (BEHRINGWERKE, NISHI et RUOSLAHTI) par rapport au standard 72-227 adopté comme matériel de référence, rapporte les différences obtenues par trois laboratoires. Par ailleurs, l'existence de plusieurs réactifs produits par différentes marques introduit un autre facteur de variation possible des taux (WATSON 241).

Plus que l'uniformisation des conditions techniques de mesure de l'A.F.P., l'expression des résultats en multiple de la déviation standard proposée par BROCK, permettait beaucoup plus facilement et rapidement des études comparatives.

A titre indicatif, nous rapportons les valeurs de référence des auteurs suivants, avec leur technique.

- BROCK (36) Technique : Electro-immuno-diffusion

AC: BEHRINGWERKE

Standard : de NISH*

Age de grossesse (semaines)	Sexe masculin valeurs moyennes	Sexe féminin valeurs moyennes	p/
14	18.66 $\pm$ 5.42 (23)	17.33 $\pm$ 3.60 (22)	< 0.40
15	17.31 $\pm$ 4.40 (51)	15.88 $\pm$ 6.10 (40)	< 0.20
16	15.71 $\pm$ 5.21 (70)	13.48 $\pm$ 3.95 (66)	< 0.01
17	13.11 $\pm$ 5.61 (45)	10.19 $\pm$ 3.19 (45)	< 0.02
18	11.32 $\pm$ 4.63 (32)	8.94 $\pm$ 3.07 (29)	< 0.05
19	10.49 $\pm$ 4.89 (15)	8.18 $\pm$ 4.91 (18)	< 0.20

TABLEAU XIX

Concentrations de l'A.F.P. du liquide amniotique (μ g/ml selon le sexe du fœtus.

- BUFFE (39) Technique : Electro-immuno-diffusion

Semaines d'aménorrhée	A.F.P. en i u $\pm$ E.S.
14 - 15	64.600 $\pm$ 2120
16 - 17	35.400 $\pm$ 1150
18 - 19	27.000 $\pm$ 650
20 - 21	24.000 $\pm$ 1300
22 - 23	16.350 $\pm$ 2500

TABLEAU XX

- STEWART (220) Technique : Immuno-diffusion Radiale
Standard : BEHRINGWERKE

Age de la grossesse en semaines	nombre	moyennes	valeurs limites
11 - 12	5	24.4	9.9 - 41.8
13 - 14	38	23.3	13.1 - 41.4
15 - 16	129	18.3	9.5 - 35.2
17 - 18	102	14.6	6.4 - 33.3
19 - 20	30	10.2	4.1 - 25.4
21 - 25	16	7.3	3.8 - 13.8

TABLEAU XXI

Concentrations de l'A.F.P. du liquide amniotique (µg/ml) au cours
des grossesses normales.

- AINBENDER (4) Technique : Electro-immuno-diffusion de LAURELL
Standard : O.M.S. 72/225

Age de la grossesse en semaines	Nombre d'échantillons	Valeurs moyennes	Valeurs limites
14 - 15	30	12.37 $\pm$ 4.0	5.0 - 22.5
16 - 17	158	8.77 $\pm$ 3.23	3.2 - 20.0
18 - 19	51	7.14 $\pm$ 2.62	2.5 - 16.0
20 - 21	22	6.5 $\pm$ 2.29	3.2 - 13.0
22 - 23	11	5.85 $\pm$ 2.23	2.4 - 9.5

TABLEAU XXII

Valeurs normales de l'A.F.P. DU LIQUIDE AMNIOTIQUE (µg/ml)

Nos résultats sont superposables pour les variations des taux de l'A.F.P.
du liquide amniotique suivant l'âge gestationnel.

11 - FAUX-NEGATIFS

- Le dosage de l'A.F.P. dans le liquide amniotique ne permet pas le diagnostic anténatal des malformations fermées du tube neural (LAURENCE 129, BROCK 30).
- Le nombre de faux-négatifs augmente par contre considérablement lorsque le prélèvement est pratiqué après 23 semaines de grossesse (80 % des cas de Spina Bifida, 10 % des cas d'anencéphalie d'après NØRGAARD-PEDERSEN 167).
- Le cas particulier des petits Spina Bifida ouverts, pose le problème des taux d'A.F.P. "border line". Plusieurs observations sont relatées BROCK (35) et HENRY (109), devant des taux limites, pratiquèrent l'avortement ; deux des cas présentaient un petit Spina Bifida lombaire, mais le troisième fœtus n'avait pas d'anomalie. LAURENCE (131), pour un cas semblable, laissa évoluer la grossesse après avoir répété dosages et examens échographiques : le fœtus était porteur d'un myélo-cèle lombaire et d'une omphalocèle.
- FIELD (70) rapporte le seul cas de "vrai" faux négatif d'un gros myélo-cèle thoraco-lombaire.
- Une erreur peut être éliminée facilement, il s'agit de prélèvement accidentel d'urines maternelles, pouvant se produire lors des amniocentèses avec examen échographique simultané. Le taux d'A.F.P. est alors dosable par immuno-diffusion. Devant tout taux inférieur à 1 µg/ml, il faut suspecter une telle éventualité. Le diagnostic peut se faire par la recherche du glucose et des protéines (PIRANI 176), le dosage du potassium et de l'urée (GUIBAUD et Coll. 101), ou la propriété de cristallisation du L.A. (ELIAS 65). BROCK, quant à lui, (29) utilise les propriétés odorantes de l'urine et le calcul du pH.

111 - FAUX POSITIFS

Le problème des faux positifs est beaucoup plus angoissant. On peut le diviser en deux parties : les résultats faussement positifs liés à la définition arbitraire de la limite supérieure de la normale, et deuxièmement ceux en relation avec des circonstances diverses, avec en premier lieu, la contamination de prélèvement par du sang fœtal.

1 - Faux positifs liés à la définition de la limite supérieure à la normale.

Le nombre de faux positifs, parmi les taux élevés d'A.F.P., est fonction de l'incidence des malformations dans la population étudiée. FERNHOFF (68) calcule le pourcentage de foetus associés à un taux élevé d'A.F.P. du liquide amniotique qui aurait eu une M.T.N., suivant l'incidence des M.T.N. pour 1000 naissances et la spécificité du dosage. Ainsi, se dégagent deux groupes de population : lorsque les grossesses sont à haut risque malformatif, le pourcentage de faux positifs est faible, alors qu'il devient considérable pour une population non à risque, (WALD 236). Ceci étant, bien entendu, fonction de la définition de la limite supérieure à la normale. LORRINIAU (127), dans une étude très approfondie, démontre le mauvais usage possible de la statistique : pour 100 cas étudiés, il y aura toujours, suivant la loi de GAUSS, 5 % des valeurs supérieures à la moyenne plus deux écarts types considérées comme anormales, alors que toutes les valeurs viennent de cas normaux.

Donc, il faut réévaluer la limite supérieure à la normale.

Les premières études, définissant les taux pathologiques comme supérieurs à la moyenne plus deux écarts-types apportèrent rapidement la preuve de cette erreur, avec la découverte de foetus indemne de toute anomalie.

MILUNSKY et Coll. (157) (158) considérant la limite supérieure à 2 écarts-types trouvent 4,9 % de faux positifs. Lorsqu'ils rehaussent cette limite à 3 écarts-types, ils tombent à 1,2 % de faux positifs. Cependant, l'European Medical Research Council (67) ne compte que 0,1 % de faux positifs sur 3565 cas. AINBENDER (4) n'en retrouve aucun sur 750 cas, BROCK (30) de même, sur 997 cas, les deux auteurs éliminent les échantillons contaminés par du sang foetal.

L'évolution de la limite supérieure de la normale est significative. En quelques années, cette limite est passée de 2 écarts-types au-dessus de la moyenne à 3, puis 4 actuellement pour BROCK (36) ; WARD (240) propose même de situer la limite supé-

rieure à 6 écarts-types, permettant d'éliminer tous les faux positifs et identifiant 93 % des M.T.N. Plusieurs auteurs s'accordent aujourd'hui pour une limite supérieure à 5 écarts-types au-dessus de la valeur moyenne.

2 - Faux positifs et contamination de sang foetal

CAMPBELL (43) rapporte un cas de taux élevé d'A.F.P. avec un L.A. hémorragique. La grossesse fut interrompue. Le foetus était indemne de toute anomalie.

Cette observation illustre l'importance de la recherche de toute contamination de sang foetal. WARD (239) calcule le volume de sang foetal nécessaire pour rendre un taux d'A.F.P. pathologique. Il suffit de 1 ml à 14 semaines, 2,5 ml à 15 semaines et 5 ml à 16 semaines. Pour DORAN (62), 5 ml de L.A. contaminé par 22 μ g de sang foetal, entraînent un taux anormalement élevé.

Devant tout prélèvement hémorragique, et devant toute élévation anormale d'A.F.P., il faut faire une recherche de sang foetal soit par le test de KLEINHAUER, soit par le dosage de l'hémoglobine foetale (par électrophorèse ou grâce à un antisérum spécifique), avant la centrifugation de l'échantillon.

La présence de sang foetal doit faire répéter le prélèvement 1 à 2 semaines plus tard, puisque le dosage de l'A.F.P. ne peut pas être interprété. Si cela n'est pas possible, BROCK (36) considère que la contamination dépasse très rarement 2×10^7 érythrocytes foetaux, l'erreur doit être assimilée à 2 ou 3 écarts-types. Heureusement, les grosses malformations ont habituellement des taux supérieurs à 10 écarts-types au-dessus de la moyenne.

Nous avons retrouvé dans notre étude 1 faux positif avec un taux plus élevé que 5 écarts-types retenu comme faux positif par la contamination de sang foetal.

3 - Autres circonstances avec faux positifs

L'erreur dans la détermination de l'âge gestationnel peut intervenir, comme le prouve l'observation de STIRRAT (221). L'âge foetal doit être précisé par l'examen échographique, avec mesure du diamètre bipariétal. Deux de nos observations entrent dans ce cadre, mais l'utilisation d'une limite supérieure à la normale de 5 écarts-types, permet d'éliminer cette mesure d'erreur.

La possibilité d'une grossesse gémellaire, ou la mort d'un jumeau (STIRRAT 221), est en principe, facilement éliminée par l'échographie.

L'observation anecdotique de GUIBAUD et Coll (100) d'une ponction du liquide d'ascite foetale au cours d'une amniocentèse, illustre la diversité des faux positifs. MILUNSKY (158) cite un cas malheureux d'erreur de manipulation ayant entraîné l'interruption d'une grossesse normale.

IV - INTERET DU COUPLE ECHOGRAPHIE - TAUX D'A.F.P.

L'échographie est indispensable pour le diagnostic anténatal : d'une part, elle prépare l'amniocentèse précoce, d'autre part, elle permet de découvrir une anomalie morphologique, soit en première intention, soit secondairement après un taux élevé d'A.F.P.

- L'échographie avant ponction

Elle est devenue pratiquement indispensable (THOULON 229). Cet examen inoffensif pour le fœtus, apporte de nombreux renseignements : mesure du diamètre bipariétal évaluant le terme, appréciation de la vitalité foetale, diagnostic de grossesses multiples, localisation placentaire, détermination du point de ponction, orientation et profondeur à laquelle il faut piquer, il diminue les risques d'échec de ponctions sanglantes ou de passage transplacentaire d'hématies foetales. HARRISON (103) trouve un passage transplacentaire dans 23 % des cas sans ultrasons, contre 15 % après échographie.

Pour certains, cependant, (LEVINE 140) les ultrasons ne réduisent pas significativement le taux d'erreurs, ni le nombre de ponctions sanglantes (GERBIE 79).

Toutes les amniocentèses précoces, pratiquées à l'Hôpital de la Croix-Rousse, ont bénéficié d'une échographie avant la ponction, le plus souvent le jour même.

- L'Echographie permet de découvrir des malformations foetales

CAMPBELL (42) diagnostique une anencéphalie à 17 semaines (de nombreux auteurs ont, par la suite, rapporté des cas identiques (CHEF 51) et fait entrer l'échographie dans le dépistage des M. T.N. Outre l'anencéphalie, sont diagnostiqués : les hydrocéphalies (FREEMAN 73), les encéphalocèles (MACLER 143). Le diagnostic de Spina Bifida est difficile (CAMPBELL 43) et demande un opérateur entraîné pour suivre la colonne foetale de bout en bout. (BENASSAYAG 11).

Les malformations digestives sont aussi recherchées : omphalocèle (CAMERON 41), gastroschisis (GIULIAN 89), de même que les rénales (syndrome de POTTER).

Pour MACRI (146), les ultrasons seraient à utiliser en deuxième intention après le dépistage de l'A.F.P. du sérum maternel et avant la ponction amniotique.

Notre démarche apparaît plutôt inverse. L'échographie, en premier lieu, prépare l'amniocentèse. La présence d'un taux élevé d'A.F.P. faisant suspecter une malformation foetale, un examen échographique très soigneux tente de découvrir l'anomalie. Deux malformations furent ainsi découvertes, une omphalocèle et un laparoschisis, mais deux autres ne le furent pas. Pour le cinquième cas, c'est l'échographie qui fit suspecter une anencéphalie. L'A.F.P. du liquide amniotique et la présence de cellules macrophagiques adhérentes, confirma la présence d'une M.T.N.

Ainsi, l'échographie apparaît solidaire du dosage de l'A.F.P. du liquide amniotique, et fait partie intégrante du diagnostic anténatal. La possibilité de mettre en évidence des M.T.N. fermées, rehausse son intérêt, et la preuve de l'anomalie foetale facilite la décision d'interruption de grossesse.

V - LES AUTRES METHODES DIAGNOSTIQUES DES MALFORMATIONS

1 - Sur le liquide amniotique

De nombreuses études ont recherché d'autres éléments marqueurs des malformations du tube neural. Avant les travaux de BROCK et SUTCLIFFE l'intérêt de la bilirubinémie augmentée avait été noté dans les anencéphalies (CASSADY 48) et les anomalies gastro-intestinales (LEE 132, GRIMES 95).

- a - Les cellules rapidement adhérentes, à propriétés macrophagiques ("Rapid adhering cells" des anglo-saxons), découvertes dans le L.A. d'anencéphalies (SUTHERLAND 222) seraient d'origine foetale (à partir des tissus méningé et cérébral très vascularisés).

SUTHERLAND (223) a proposé de les utiliser dans les cas où les taux d'A.F.P. de liquide amniotique sont douteux. Leur mise en évidence dans le L.A. doit faire pratiquer un dosage d'A.F.P. GOSDEN (93) et (94) étudiant leur morphologie, les distingue parfaitement des cellules "epitheloïd-like" des L.A. normaux, et montre leur similitude avec des cellules prises directement sur le cerveau du foetus.

D'autre part, les "R.A. cells" extraites de la cavité péritonéale, seraient distinctes morphologiquement et permettraient le diagnostic différentiel d'omphalocèle. Mais les faux positifs sont nombreux (supérieurs à 5 %) et ce serait seulement une technique d'appoint facile à utiliser (33) rendant service dans les cas de L.A. hémorragique (32).

- b - La β trace protéine

Elle apparaît actuellement moins intéressante. Son origine spécifique du L.C.R. (MACRI 144), n'est plus retenue depuis les travaux d'OLSSON (122). De plus, si MACRI (145) trouvait une corrélation suffisante entre β trace protéine et M.T.N., d'autres études ne révélèrent pas de différence significative avec des séries témoins.

- c - Les produits de dégradation de la fibrine

Ils conservent leur intérêt et sont statistiquement plus élevés dans les dysraphies nerveuses (PURDIE 177). Leur taux est indé-

pendant de l'âge gestationnel avant 24 semaines, et la corrélation avec les M.T.N. paraît valable (WEISS 245). Mais la possibilité de contamination par le sang foetal ou maternel, réduit cet intérêt.

d - Les protéines de haut poids moléculaire

Leur présence dans le L.A. serait la preuve d'une transgression de la barrière foetale, au cours de dysraphie nerveuse (BROCK 28) ou d'omphalocèle (BINKS 15). Sont étudiées les α_2 macroglobulines, les β lipoprotéines, les immuno-globulines A, G et M. (28 - 33) (CANTATURIA 44).

Les taux élevés dans les sérums maternel et foetal peuvent fausser le résultat pour une micro-contamination au cours du prélèvement.

e - Les autres éléments du L.A.

PETIT (174) compare les variations des taux de glucose, de protéines et des ions du liquide amniotique suivant l'existence de Spina Bifida ou d'anencéphalie. On pourrait ainsi déterminer la nature de la dysraphie. BURTON (40) retrouve un taux anormalement élevé d'acides aminés dans le L.A. des anencéphalies. BROCK (25) remarque l'augmentation des protéines totales, de l'albumine, mais il en retient la non spécificité.

En définitive, seule la recherche de "R.A. cells" apparaît comme un examen d'appoint suffisamment fiable. Elle s'est révélée positive dans le cas de l'anencéphalie que nous avons diagnostiquée.

2 Le dosage de l'A.F.P. dans le sérum maternel :

Le taux de l'A.F.P. dans le sérum maternel peut être augmenté dans trois circonstances : les cas de grossesses multiples (VINCE 234), les cas de souffrance foetale grave (SEPPÄLÄ 205) et les anomalies foetales (BROCK 26, YOUNG 254)

BROCK (23) publie, le premier, le diagnostic anténatal d'anencéphalie ; puis de nombreux auteurs rapportent d'autres cas (LEEK 134, COWCHOLK 60).

La valeur du dépistage des M.T.N. par le dosage de l'A.F.P. du sérum maternel a été discutée au début (SELLER 199), mais actuellement celui-ci se pratique sur une grande échelle en Grande-Bretagne (37).

Ce dépistage de masse n'est envisageable que dans les régions où l'incidence des M.T.N. est importante. Un programme expérimental est en cours en Bretagne et en Normandie, où cette incidence atteint 1,4 %. La découverte d'un taux élevé d'A.F.P. doit conduire à répéter l'examen, à faire pratiquer une échographie et indiquer une amniocentèse.

Moins spécifique que le dosage du taux d'A.F.P. du liquide amniotique, le dépistage de masse par le dosage de l'A.F.P. du sérum maternel nécessite de plus une infrastructure très bien organisée. L'application de ce dépistage n'apparaît pas médicalement ni économiquement intéressant dans la région Rhône-Alpes.

3 - L'amniographie

FRIGOLETTO (75) l'utilisa pour éliminer une dysraphie nerveuse dans 4 cas de grossesse avec antécédents de Spina Bifida, de même que CONNON (58). MENNUTI (154) rejette cet examen en s'appuyant sur son expérience de 3 faux-négatifs : l'A.F.P. était élevée dans les trois cas, mais ni l'amniographie ni l'échographie ne purent déceler d'anomalie. Les foetus présentaient pourtant tous trois un Spina Bifida. Plus récemment, WEISS (248) revalorise cet examen en décrivant 5 diagnostics de M.T.N. : 4 anencéphalies et un spina bifida tous dépistés par un taux élevé d'A.F.P. dans le liquide amniotique. Il propose de l'utiliser dans les cas où le taux d'A.F.P. est limite, pour réduire le nombre de faux-positifs.

Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer d'amniographie pour notre part.

4 - La foetoscopie et l'embryoscopie de contact

Ce sont deux techniques d'avenir, la foetoscopie paraît pour le moment moins limitée que l'embryoscopie, depuis la miniaturisation du

matériel (HOBBS 108). La nécessité d'un matériel coûteux et l'infrastructure obligatoire de cet examen en réservera l'utilisation à quelques grands centres. Actuellement, son emploi dans le diagnostic de malformation "de Visu" est limité par l'étroitesse du champ de vision.

VI - L'AMNIOCENTESE PRECOCE

La ponction de liquide amniotique, techniquement facile dans la majorité des cas, devra s'entourer de précautions car elle n'est jamais sans risque.

L'indication sera posée par le conseil génétique. En effet, le risque de la ponction devra être comparé au risque de survenue de l'anomalie (183). La recherche d'anomalie du tube neural représente environ 5 à 10 % des cas de ponction, un peu plus que la recherche des maladies métaboliques : c'est l'indication pour analyse chromosomique qui représente la majorité des cas.

Malgré une technique bien au point (THOUVENON 227), les risques de l'amniocentèse existent : des complications mineures avec écoulement de L.A., contractions après ponction et d'autres plus sévères telles que les fausses couches et l'hémorragie foeto-maternelle transplacentaire (GOLDSTEIN 90). Quelques auteurs ont également décrit des blessures foetales : (COOK 59, BROOME 38, IAMB 125 - 182). Le risque d'hémorragie foeto-maternelle est chiffré à environ 15 % (thèse M. VIDAL 233), avec, pour corollaire celui d'une iso-immunisation anti-rhésus possible : l'injection de γ globulines anti D est systématique après ponction d'une femme rhésus négatif (GOLDSTEIN 90).

Le pourcentage de fausses couches après amniocentèse varie suivant les auteurs de 0,3 % à 7,8 %.

Parmi les 475 femmes ayant été ponctionnées dans le cadre d'un diagnostic anténatal à l'Hôpital de la Croix-Rousse, nous retrouvons 10 fausses couches après amniocentèse, soit 2,1 %. Trois sont en relation directe avec la ponction (0,6 %).

Le rapport demandé par le "Medical Research Council" (183) en 1978, fait estimer les effets néfastes de l'amniocentèse précoce à 1, 1,5 %.

VII - ETHIQUE

La découverte d'une malformation foetale au cours du diagnostic prénatal, a pour conséquence l'interruption de la grossesse. Ceci représente une nouvelle attitude médicale, opposée à celle de la médecine traditionnelle, qui est de soigner, guérir ou soulager.

En effet, le diagnostic anténatal sélectionne les foetus normaux et anormaux, et entraîne l'élimination de ces derniers (SINGER 215).

L'avortement d'un foetus malformé est un acte eugénique. Mais le diagnostic anténatal ne représente pas une attitude d'eugénisme, bien au contraire : il a permis et permet de nouvelles grossesses, autrefois non envisageables ; et le nombre d'interruptions est faible par rapport au nombre de naissances.

Nous pouvons aussi rapprocher ces interruptions thérapeutiques pour anomalies foetales, des interruptions volontaires de grossesse admises légalement : ceci correspond à une évolution de notre société.

Un taux élevé d'A.F.P. dans le liquide amniotique, vérifié sans malformation foetale décelable par les techniques d'investigation, pose effectivement un cas de conscience. La possibilité de malformations graves, mais curables et compatibles avec une vie normale (certaines omphalocèles) soulève un autre problème.

Le choix de l'interruption de grossesse pour une anomalie foetale, précisée ou non, est pris par les parents au cours du conseil génétique ; pour le choix inverse, le diagnostic anténatal n'est alors pas pratiqué.

Ainsi, comme l'a écrit A. BOUE (19), le diagnostic anténatal s'inscrit dans une perspective optimiste du conseil génétique, permettant aux parents d'avoir les enfants normaux qu'ils désirent.

CONCLUSION

C O N C L U S I O N S

Le dosage de l'A.F.P. du liquide amniotique est utilisé pour le diagnostic anténatal précoce de malformations foetales depuis 1972, et il a contribué principalement au diagnostic des dysraphies nerveuses. Il est actuellement reconnu, que plusieurs autres anomalies foetales s'accompagnent, elles aussi d'une élévation du taux d'A.F.P. dans le liquide amniotique.

Notre étude rassemble 568 dosages de l'A.F.P. dans le liquide amniotique, dont 550 au cours d'un diagnostic anténatal, de 14 semaines à 24 semaines de grossesse. Tous les dosages furent pratiqués au Laboratoire de l'Hôpital de la Croix-Rousse : la technique de dosage utilisée est l'immunodiffusion radiale simple. Les limites supérieures à la normale sont fixées arbitrairement à la valeur moyenne plus 5 déviations standards.

Dans 12 échantillons, correspondants à 5 cas de grossesse, la valeur de l'A.F.P. est apparue nettement supérieure à la valeur limite définie. Le diagnostic anténatal de la malformation en cause fut précisé trois fois grâce à l'échographie, à l'occasion d'un laparoschisis, d'une omphalocèle et d'une anencéphalie. Pour les deux autres cas, l'interruption de la grossesse fut pratiquée sans diagnostic précis de la malformation. Il s'agissait d'une polykystose rénale et d'un laparoschisis.

La découverte de trois malformations, par des valeurs élevées de l'A.F.P. du liquide amniotique prélevé pour analyse chromosomique, souligne l'intérêt d'un dosage systématique de l'A.F.P. amniotique de tout prélèvement.

L'élimination de faux positifs doit se faire par la recherche d'une contamination éventuelle de l'échantillon amniotique par du sang foetal et par la détermination échographique de l'âge gestationnel rectifiant une possible erreur chronologique. Le seul faux positif de notre étude était dû à une contamination de sang foetal qui a été reconnue par la positivité du test de KLEIHAUER.

Un taux élevé d'A.F.P., pour une grossesse sans antécédent de malformation, doit être contrôlé et les autres techniques d'investigation mises en oeuvre. L'échographie apparaît, actuellement, l'examen le plus complémentaire pour étayer le diagnostic précoce des malformations, comme le soulignent nos trois observations.

Les autres méthodes biologiques peuvent apporter une aide dans le diagnostic des malformations du tube neural. La foetoscopie peut prendre un intérêt considérable dans un avenir proche.

L'enquête génétique paraît plus profitable que le dépistage sur une grande échelle de taux élevés d'A.F.P. dans le sérum maternel pour faire poser l'indication d'amniocentèse précoce. Les chances de détecter une anomalie foetale doivent être supérieures aux risques de l'amniocentèse.

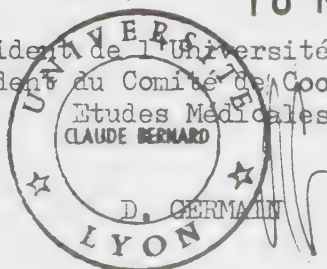
Le dépistage anténatal des malformations foetales, apporte un réconfort et une assistance aux parents angoissés par les risques d'anomalie et par les antécédents familiaux. Il leur permet d'envisager de nouvelles grossesses, autrefois refusées ou interrompues en raison du risque éventuel de malformations.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Lyon Sud

Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 16 NOV. 1979

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADINOLFI A., ADINOLFI M. and LESSOF M.H.
Alpha-feto-protein during development and in disease
J. Med. Genet. 1975, 12, 138-151
- 2 - AINBENDER E. and BROWN E.
Bilateral renal agenesis and serum alpha-feto-protein
LANCET 1976, 1, 99
- 3 - AINBENDER E. and HIRSCHHORN K.
Routine alpha-feto-protein studies in amniotic fluid
LANCET, 1976, 1, 597-598
- 4 - AINBENDER E., BROWN E., KIERNEY C. and HIRSCHHORN K.
Clinical applications of alpha-feto-protein determinations
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
ed. by Barbara F. Crandall and Mary A.B. BRAZIER
Academic press. NEW YORK 1978, 169-178
- 5 - ALLAN L.D., DONALD I., SWEET E.M. and FERGUSON-SMITH M.A.
Amniotic fluid alpha-feto-protein in the antenatal diagnosis of spina bifida
LANCET, 1973, 2, 522-525
- 6 - ALPERT E.
Human alpha-feto-protein (A.F.P) developmental and biological characteristic
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
Ed. by Barbara F., CRANDALL and MARY A.B., BRAZIER
Academic Press NEW YORK 1978 19-23
- 6 bis - ALPERT E. and COSTON, R.L.
Evaluation of a rapid latex agglutination test for detection of alpha 1
feto-protein
Clin-Chem. 1973 19, 1069
- 7 - AULA P., KARJALAINEN O., RAPOLA J., LINDGREN J. and SEPPÄLÄ M.
Prenatal diagnosis of the MECKEL syndrome.
Am. J. Obstet. Gynécol 1977, 129, 700-702
- 8 - AULA P., RAPOLA J., KARJALAINEN O., HARTIKAINEN A.L and SEPPÄLÄ M.
Prenatal diagnosis of congenital nephrosis in 23 high risk families
Obstet and Gynécol Survey 1979, 37, 513-515
- 9 - AUSSEL C., URIEL J. et MERCIER-BODARD C.
Isolement de l' alpha foeto protein du rat et étude de sa propriété de
fixation.
In alpha-feto-protein
Colloque INSERM ed. par MASSEYEFF R.
Nice 1974, 17-23

- 10 - AVER I.O., and KRESS H.G.
Suppression of the primary cell mediated immuno response by human alpha-feto -protein in vitro
Cell. Immunol. J. 1977, 30, 173-179
- 11 - BENASSAYAG J.L. et DARBOIS Y.
Diagnostic anténatal d'une méningocèle
Symposium international d'échographie obstétricale
Ed. GLAXO PARIS 1977 453-458
- 12 - BERGSTRAND C.G., and CZAR B.
Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus
Scand. J. Clin. Lab. Invest 1956, 8, 174-179
- 13 - BERGSTRAND C.G., KARLSSON B.W., LINDBERG T. and EKELUND H.
Alpha-feto-protein, albumin, and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants
Acta Paediat Scand 1972, 61, 128-132
- 14 - BERNAUDIN F.
L'alpha-foeto-protéine
Nouv. Presse Méd. 1976, 5, 643-646
- 15 - BINKS A.S., WRIGHT E.V.
Amniotic fluid A.F..P. and omphalocele
LANCET 1976, 2, 99
- 16 - BODMAN J.
Development of fetal proteins
Clin. Chim. Acta 1959, 4, 103-109
- 17 - BONAITI-PELLIE L., FEINGOLD J. et BRIARD M.L.
Risque de récurrence dans quelques malformations congénitales : anencéphalie spina bifida, fente labiale et palatine.
Arch. Franc. Ped. 1976, 33, 973-986
- 18 - BOOG G.
Le diagnostic échographique des anomalies du tube neural
8èmes Journées Nationales de Médecine Périnatale
Ed. par BARRIER G. La Baule 1978 179-195
- 19 - BOUE A.
Organisation du diagnostic prénatal ; à propos de l'expérience de 1300 diagnostics
Journées Nationales de Néonatalogie
PARIS 1978 31-35.
- 20 - BOUTROY J.L., PLENAT F., LANDES P., SCHWEITZER M., et RICHON J.
Considérations épidémiologiques et étiologique à propos de 30 cas d' anencéphalies.
8èmes Journées Nationales de Médecine Périnatale
Ed. par BARRIER G. La Baule 1978 328-330
- 21 - BROCK D.J.H. and SUTCLIFFER G.
Alpha-feto-protein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina-bifida
LANCET 1972, 2, 197-199

- 22 - BROCK D.J.H., and SCRIMGEOUR J.B.
Early prenatal diagnosis of anencephaly
LANCET 1972, 2, 1252-1253
- 23 - BROCK D.J.H., BOLTON A.E. and MONAGHAN J.M.
Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-feto-protein measurement
LANCET 1973, 2, 923-924
- 24 - BROCK D.J.H.
The molecular nature of A.F.P. in anencephaly and spina bifida
Clin. Chim. Acta 1974, 57, 315-320
- 25 - BROCK D.J.M. and NELSON M.M.
Amniotic fluid proteins in pregnancies complicated by anencephaly
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwth 1974, 81, 177-181
- 26 - BROCK D.J.H., BOLTON A.E. and SCRIMGEOUR J.B.
Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma A.F.P. measurement
LANCET 1974, 1, 767-769
- 27 - BROCK D.J.H., SCRIMGEOUR J.B. and NELSON M.M.
Amniotic fluid alpha-feto-protein measurements in the early prenatal diagnosis of central nervous system disorders
Clin. Genet. 1975, 7, 163-169
- 28 - BROCK D.J.H.
Amniotic fluid alpha-2 macroglobulin and the antenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly
Clin. Genet. 1975, 8, 297-301
- 29 - BROCK D.J.H.
Antenatal misdiagnosis of neural tube defects
LANCET 1975, 2, 495
- 30 - BROCK D.J.H. and SCRIMGEOUR J.B.
A.F.P. assay in all amniocentesis sample
LANCET 1976, 1, 1404
- 31 - BROCK D.J.H.
Prenatal diagnosis chemical methods
Br. Med. Bull. 1976, 32, 16-20
- 32 - BROCK D.J.H.
Mechanisms by which amniotic fluid A.F.P. may be increased in fetal abnormalities
LANCET, 1976, 2, 345-346
- 33 - BROCK D.J.H.
Proteins measurements in the early prenatal diagnosis of spina bifida
Hum. Hered. 1976, 26, 401-408
- 34 - BROCK D.J.H.
Diagnosis of neural tube defects in amniotic fluid through alpha-feto-protein and other parameters
Diagnostic prénatal - Colloque INSERM
Ed. A. BOUE Paris 1976 221-226

- 35 - BROCK D.J.H.
Early antenatal diagnosis of small open spina bifida lesion
Brit. Med. J. 1977, 4, 934
- 36 - BROCK D.J.H.
Prenatal diagnosis of neural tube defects through amniotic fluid measurements
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
Ed. by Barbara. F. CRANDALL and Mary A.B. BRAZIER
Academic Press. NEW YORK 1978 155-162
- 37 - BROCK D.J.H., BARRON L., DUNCAN P., SCRIMGEOUR J.B. and WATT M.
Significance of elevated mid trimester maternal plasma A.F.P. values
LANCET 1979, 2, 1281-1282
- 38 - BROOME D., WILSON M., WEISS B. and KELLOG B.
Needle punctures of fetus : a complication of second trimester amniocentesis
Am. J. Obstet. Gynecol. 1976, 126, 247-252
- 39 - BUFTE D., RIMBAUT C., HENRION R., BOUE J. et BOUE A.
Contribution du dosage de protéines embryonnaires à la surveillance de la grossesse.
Diagnostic Prénatal. Colloque INSERM
Ed. A. BOUE Paris 1976, 253-261
- 40- BURTON B.K., GERBIE A.B. and NADLER H.L.
Present status of intrauterine diagnosis of genetic defects
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974, 118, 718-734
- 41 - CAMERON G.M., Mc QUOWN D.S., MODANLOU H.P., ZEMLYN S. and PILLSBURY S.G.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1978, 131, 821-822
- 42 - CAMPBELL S., JOHNSTONE F.D., HOLT E. and MAY P.
Anencephaly : early ultrasonic diagnosis and active management
LANCET 1972, 2, 1226-1227
- 43 - CAMPBELL S., PRYCE-DAVIS J., SELLER M.J. and SINGER J.D.
Ultrasound in the diagnosis of spina bifida
LANCET 1975, 1, 1065-1068
- 44 - CANTURRIA A.A. and JONES A L.
Immunoglobulin M in human amniotic fluid and its possible associations with neural tube malformations.
Br. J. Obstet. Gyneac. 1975, 82, 262-264
- 45 - CARTER C.O. and ROBERTS J.A.F.
The risk of recurrence after two children with central nervous system malformations
LANCET 1967, 1, 306-307
- 46 - CARTER C.O., DAVID P.A. and LAURENCE K.M.
A family study of major central nervous system malformations in South Wales
J. Med. Genet. 1968, 5, 81-106
- 47 - CARTER C.O.
Genetic counselling and prenatal diagnosis for conditions other than chromosomal anomalies
Diagnostic Prenatal : Colloque INSERM
Ed. A. BOUE Paris 1976, 17-22
- 48 - CASSADY G. and CAILLITEAU J.
The amniotic fluid in anencephaly
Am. J. Gynecol. 1967, 27, 395-399

- 49 - CHARD T.
The assay of A.F.P.
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
Ed. by BARBARA F. CRANDALL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press NEW YORK 1979 141,153
- 50 - CHAUBE S. and SWINYARD C.
The present status of prenatal detection of N.T.D.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1975, 121, 429-437
- 51 - CHEF R., THIERY M., VAN KETS H., YO IE SIAN A., DE HEMPTINNE D. et VRYENS M.
Anencephalie : diagnostic ultrasonique précoce et interruption
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1974, 2, 93-104
- 52 - CHEMKE J., MISKIN A., RAU-ACHA Z., PORATH A., SAGIV M. and KATZ Z.
Prenatal diagnosis of MECKEL syndrome : alpha-feto-protein and beta-trace protein in amniotic fluid.
Clin. Genet. 199, 2, 285-289
- 53 - CLARKE P.C., GORDON Y.B., KITAU M.S. and CHARD T.
Alpha-feto-protein in pregnancies complicated by gastro-intestinal abnormalities of the fetus
Brit. J. Obstet. Gynecol. 1977, 84, 285-289
- 54 - CLOAREC L., COLLET J., GRALL J.Y., LARGET-PIET L., LEGROS B., LE MAREC B. et RUELLAN A.
Dosage de l'A.F.P. dans le liquide amniotique à la dix septième semaine d'aménorrhée gravidique.
8èmes Journées de Médecine Périnatale
Ed. par BARRIER G. La Baule 1978, 326-327
- 55 - COHEN H., GRAHAM H. and LAU H.L.
Alpha-feto-protein in pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. 1973 119, 881-883
- 56 - COLLABORATIVE STUDY of a preparation of human cord serum for its use as a reference in the assay of alphafetoprotein
J. Biol. Standardization 1975, 2, 201-223
- 57 - COMBET A.
Intérêt du dosage de l'alpha-foeto-protéine dans le liquide amniotique
Thèse Médecine LYON 1976
- 58 - CONNON A.F.
Antenatal diagnosis of spina bifida
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cweth 1974, 81, 753-756
- 59 - COOK L.N., SHOTT R.J. and ANDREWS B.F.
Fetal complications of diagnostic amniocentesis : a review and report of a case with pneumothorax
Pediatrics 1974, 53, 421
- 60 - COWCHOCK F.S. and JACKSON L.G.
Maternal serum alphafeto-protein and anencephaly
LANCET 1974, 2, 48
- 61 - DEERUYN H.W.A. and HUISJES H.J.
Omphalocèle and raised alphafetoprotein in amniotic fluid
LANCET 1975, 1, 525-526
- 62 - DORAN T.A., ALLEN L.C., PIRANI B.B.K. and SHUMAK K.H.
False positive amniotic fluid alpha-fetoprotein levels resulting from contamination with fetal blood : results of an experiment.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977, 127, 759-762

- 63 - DOUGLAS D.L.
Gastroschisis and alphafetoprotein
LANCET 1977, 1, 42
- 64 - DYSON J.L. and KOHLER H.G.
Anencephaly and ovulation stimulation
LANCET 1973, 1, 1256-1257
- 65 - ELIAS S., MARTIN A.O., PATEL V.A., GERBIE A. and SIMPSON J.L.
Analysis for amniotic fluid crystallization in second-trimester amniocentesis
Am. J. Obstet. Gynecol. 1979, 133, 401, 404
- 66 - ENDO Y., KARAI K. and ODA H.
Clinical significance of alpha-fetoprotein in hepatitis and liver cirrhosis
Ann. N.Y. Acad. sci. 1975, 259, 234-238
- 67 - European Medical Research Councils
Prenatal diagnosis of genetics disorders of the fetus
Ed. INSERM. Conférence STOCKHOLM 1975
- 68 - FERNHOFF P.M. and OAKLEY G.P.
Alphafetoprotein as predictor of fetal N.T.D.
LANCET 1975, 2, 368
- 69 - FIELD B., MITCHELL G., GARRET W. and KEER C.
Amniotic alphafetoprotein levels and anencephaly
LANCET 1973, 2, 798
- 70 - FIELD B. and KEER C.
Antenatal diagnosis of neural tube defects
LANCET 1975, 2, 324-325
- 71 - FITZSIMMONS J.S. and FILSHINE G.M.
Antenatal diagnosis of trisomy 13 with unexpected increase in alpha-feto-protein
J. Med. Genet. 1976, 13, 400-412.
- 72 - FOY H., KONDI A., PARKER A.M., STANLEY R. and VENNING C.D.
The alphafetoprotein test in pregnant women , women on oral contraception new-born babies and pyridoxine deprived baboons
LANCET 1970, 1, 1336-1337
- 73 - FREEMAN R.K., Mc QUOWN D.S., SECRIST L.J. and LARSON E.J.
The diagnosis of fetal hydrocephalus before viability
Obstet. Gynecol. 1977, 49, 109-112
- 74 - FRIEDRICH U., BROGARD HANSEN K., HÄGERSTRAND K., KRISTOFFERSEN K., LUDVIGSEN E., MERRILD U., NØRGAARD-PEDERSEN B., BRUUN PETERSEN B. and THERKELSEN A.J.
Prénatal diagnosis of polycystic kidneys and encephalocele
Clin. Genet. 1979, 15, 278-286
- 75 - FRIGOLETTO F. and GRISCOM T.
Amniography for the detection of fetal myelomeningocele
Obstet. Gynecol. 1974, 44, 286-289
- 76 - GALDO A., CASADO J.P. et TALAVERA R.
Démonstration dans le sérum de fœtus humain d'une nouvelle fraction protéique au moyen de l'électrophorèse sur papier.
Arch. Fr. Pediat. 1959, 16, 954-962
- 77 - GALITZIN T., VAN REGEMORTER N. et RODESCH F.
Dosage de l'alpha-foeto-protéine dans le liquide amniotique
J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 1979, 8, 125-130

- 78 - GAROFF L. and SEPPALA M.
Alphafeto protein and human placental lactogen levels in maternal serum in multiple pregnancies
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth. 1973, 80, 695-700
- 79 - GERBIE A.B. and SHKOLNIK A.A.
Ultrasound prior to amniocentesis for genetic counseling
Obstet. Gynecol. 1975, 46, 716-719
- 80 - GILLI J. et MASSEYEFF R.
Evolution du taux d'A.F.P. sérique chez le rat après l'intoxication au CCL₄ et après hépatectomie partielle
In alpha-feto-proteine
Colloque INSERM Ed. MASSEYEFF 1974, 231-239
- 81 - GITLIN D. and BOESMAN M.
Serum alpha-feto-protein, albumin and gamma globulin in the human conceptus
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1826-1836
- 82 - GITLIN D. and KITZES J.
Synthesis of serum albumin, embryo-specific gamma globulin and coralbunin by the chick yolk sac
Biochim. Biophys. Acta. 1967, 147, 334-340
- 83 - GITLIN D. and BOESMAN M.
Fetus specific serum proteins in several mammals and their relation to human alpha-protein
Comp. Biochim. Physiol. 1967, 21, 327-336
- 84 - GITLIN D. and BOESMAN M.
Sites of serum alpha feto-protein synthesis in the human and the rat.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1010-1016
- 85 - GITLIN D. and PERRICELLI A.
Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein, alpha 1, antitrypsin and transferrin by the human yolk sac
Nature 1970, 228, 995-997
- 86 - GITLIN D.
Sites of alpha feto protein synthesis
N. Engl. J. Med. 1971, 285, 1436-1437
- 87 - GITLIN D.
Phylogeny and ontogeny in the evolution of A.F.P. compared to the emergence of immunoglobulins
In alpha-feto-protein
Colloque INSERM Ed. MASSEYEFF R. 1974, 55-72
- 88 - GITLIN D.
Normal biology of alpha feto protein
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975, 259, 7-16
- 89 - GIULIAN B.B., and ALVEAR D.T.
Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal gastroschisis
Radiology. 1978, 129, 473-475
- 90 - GOLDSTEIN A. and PEZZLO F.
Fetal maternal hemorrhage after amniocentesis ; incidence, degree and ramifications
Int. J. Gynaecol. Obstet. 1978, 16, 187-189

- 91 - GORDON Y.B., RATKY S.M., LEIGHTON P.C., KITAU M.J. and CHARD T.
Amniotic fluid levels of fibrin (ogen) degradation fragment E and alpha-feto protein in normal pregnancy and with fetal neural tube defect
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1976, 83, 771-774
- 92 - GORDON Y.B.
Raised amniotic fluid concentrations of A.F.P. in a twin pregnancy
Brit. Med. J. 1977, 395, 689
- 93 - GOSDEN C.M. and BROCK D.J.H.
Morphology and rapidly adhering amniotic fluid cells as an aid to the diagnosis of N.T.D.
LANCET 1977, 1, 919-922
- 94 - GOSDEN C.M., BROCK D.J.H. and EASON P.
The origin of the rapidly adhering cells found in amniotic fluids from fetuses with neural tube defects.
Clin. Genet. 1979, 12, 193-201
- 95 - GRIMES L.D. and CASSADY G.
Fetal gastrointestinal obstruction
Am. J. Obstet. Gynecol. 1970, 106, 1196-1200
- 96 - GUIBAUD S., BONNET M., THOULON J.M., JUILLLOT A., et DUMONT M.
Applications du dosage de l'alpha-foeto-protéine en obstétrique
Rev. F. Gynecol. Obstet. 1973, 69, 499-503
- 97 - GUIBAUD S., BONNET M., THOULON J.M., et DUMONT M.
A.F.P. in amniotic fluid
LANCET 1973, 1, 1261
- 98 - GUIBAUD S., BONNET M., THOULON J.M., et DUMONT M.
Taux élevés d'alpha-foeto-protéine dans le liquide amniotique : indice de mort foetale in utero
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 1973, 2, 699-704
- 99 - GUIBAUD S., BONNET M., BORNET H., THOULON J.M. et DUMONT M.
Evolution du taux d'alpha-foeto-protéine dans le liquide amniotique au cours de la grossesse
Rev. Fran. Gynecol. Obstet. 1975, 70, 155-161
- 100 - GUIBAUD S., BONNET M., THOULON J.M., DUMONT M., DESSEMOND M., GUIBAUD P et ROBERT J.M.
Le taux d'alpha-foeto-protéine du liquide amniotique avant 21 semaines d'aménorrhée : difficultés d'interprétation d'un taux élevé dans deux observations
In diagnostic prénatal
Colloque INSERM Ed. BOUE A. 1976, 239-244
- 101 - GUIBAUD S., BONNET M., DURY A., THOULON J.M. et DUMONT M.
Amniotic fluid or maternal urine
LANCET 1976, 1, 746
- 102 - HARRIS R., JENNISON R.F., BARSON A.J., LAURENCE K.M., RUOSLAHTI E. and SEPPÄLÄ M.
Comparison of amniotic fluid and maternal serum A.F.P. levels in the early antenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly
LANCET 1974, 1, 429-433
- 103 - HARRISSON R., CAMPBELL S. and CRAFT J.
Risks of fetomaternal hemorrhage resulting from amniocentesis with and without ultrasound placental localisation
Obstet. Gynecol. 1975, 46, 389-391

- 104 - HENRION R., HERBINET E. et CEDARD L.
Hydramnios et malformation foetale : intérêt du dosage de l'alpha-foeto-proteine et de la bilirubine amniotique au cours du dernier trimestre de la grossesse
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 1978, 7, 1207-1219
- 105 - HENRY G.P. and ROBINSON A.
Equivocal amniotic fluid levels of alpha-feto-protein in prenatal diagnosis of neural tube defects
Am. J. Obstet. Gynecol. 1977, 127, 24
- 106 - HERBINET E., MASSEYEFF R., KREBS B., BONET Cl., et SUREAU Cl.
Dosage radio-immunologique de l'Alpha-foeto-proteine
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 1974, 3, 855-871
- 107 - HIGA Y., SASAZUKI T., NAKAJIMA H., TAKAYAMA M., TADA M. and SOMA H.
Amniotic fluid proteins in the antenatal diagnosis of some fetal abnormalities
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974, 119, 932-938
- 108 - HOBBS J.C., MAHONEY M. and GOLDSTEIN L.A.
New method of intrauterine evaluation by the combined use of fetoscopy and ultrasound
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974, 118, 1069-1072
- 109 - HUNTER A., HAMMERTON J.L., BASKOTT T. and LYONS E.
Raised amniotic fluid alpha-fetoprotein in TURNER syndrome
LANCET 1976, 1, 598-599
- 110 - ISHIGURO T.
Alpha-feto-protein in pregnancy
LANCET 1973, 1, 1509
- 111 - JANDIAL V. THOM H. and GIBSON J.
Raised alpha-feto-protein levels associated with minor congenital defect
Brit. Med. J. 1976, 3 22-23
- 112 - KANG K.Y., HIGASHINO K. and TAKUHASHI Y.
Alpha-feto-protein in ill infant
N. Engl. J. Med. 1972, 287, 48-49
- 113 - KEKOMAKI M., SEPPÄLÄ M., EHNHOLM C.C., SCHWARTZ A.L. and RAIVIO K.
Perfusion of isolated human fetal liver synthesis and release of alpha-feto-protein and albumin
Int. J. Cancer 1971, 8, 250-258
- 114 - KEYSER J.W., KOHL J. and WARD A.M.
Standardization of alpha-feto-protein assays
LANCET 1976, 1, 1015
- 115 - KHALIL, F.K., STEPHAN E. and GUIBAUD S.
Purification of placental alpha 1 fetoprotein
Clin. Chim. Acta 1978, 88, 167-172
- 116 - KHALIL F.K., BONNET M., GUIBAUD S., COMBET A., THOULON J.M. et DUMONT M.
Alpha-feto-protein levels in placenta, maternal and cord blood, in normal and pathologic pregnancy
Obstet. Gynecol. 1979, 54, 117-119
- 117 - KIMBALL M., MILUNSKY A. and ALPERT E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects
Obstet. Gynecol. 1977, 19, 532-536

- 118 - KING C.R., and PRESCOTT G.H.
Amniotic fluid alpha-feto-protein elevation with fetal omphalocele and a possible mechanism for its occurrence
Am. J. Obstet. Gynecol. 1978, 130, 279-283
- 119 - KJESSLER B., JOHANSSON S.G.O., SHERMAN M., GUSTAVSON K.H. and HULTQUIST G.
Alpha-feto-protein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis
LANCET 1975, 1, 432-433
- 120 - KJESSLER B., JOHANSSON S.G.O., SHERMAN M., GUSTAVSON K.H. and HULTQUIST G.
Antenatal diagnosis of congenital nephrosis
LANCET 1975, 2, 553
- 121 - KLEIJER W.J., DEBRUIJN H.W.A. and LESCHOT N.J.
Amniotic fluid alpha-feto-protein levels and the prenatal diagnosis of neural tube defects : a collaborative study of 2180 pregnancies in the Netherlands
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1978, 85, 512-517
- 122 - KOHN J.
Method for the detection and identification of alpha-feto-protein in serum
J. Clin. Pathol. 1970, 23, 733-735
- 123 - KUNZ J. and SCHMID J.
Amniotic alpha-feto-protein and omphalocele
LANCET 1976, 1, 47
- 124 - LARGET-PIET L., DAVER A., LARGET-PIET A., DENIS A. et ROUCHY R.
Détection prénatale des anomalies de la gouttière neuro-ecto-dermique
8èmes Journées Nationales de Médecine Périnatale
Ed. Par BARRIER G. La Baule 1978 175-177
- 125 - LAMB M.P.
Gangrène of a fetal limb due to amniocentesis
Brit. J. Obstet. Gynecol. 1975, 82, 829-830
- 126 - LAU H.L., and LINKINS S.E.
Alpha-feto-protein
Am. J. Obstet. Gynecol. 1976, 124, 533-554
- 127 - LAU H.L. and LINKINS S.E.
Pitfalls and problems in the interpretation of A.F.P. data.
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
Ed. by BARBARA F. CRANDALL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press NEW YORK 1978 221-223
- 128 - LAURELL G.B.
Quantitative estimation of protein by electrophoresis in agarose gel containing antibodies
Annal. Bio. Chem. 1966, 15, 45-47
- 129 - LAURENCE K.M., TURNBULL A.C., HARRIS R., JENNISON R.F., RUOSLAHTI E. and SEPPÄLÄ M.
Antenatal diagnosis of spina bifida
LANCET 1973, 2, 860
- 130 - LAURENCE K.M.
Fetal malformations and abnormalities
LANCET 1974, 2, 939-942

- 131 - LAURENCE K.M., WALKER S.M., LLOYD M. and GRIFFITHS B.L.
Equivocal amniotic alpha-feto-protein levels associated with open spina bifida
LANCET 1975, 2, 81
- 132 - LEE T.Y., and WEI P.Y.
Spectrophotometric analysis of amniotic fluid in anencephalic pregnancies
Am. J. Obstet. Gynecol. 1970, 107, 917-920
- 133 - LEEK I.
Causation of neural tube defects dues from epidemiology
Br. Med. Bull. 1974, 30, 158-163
- 134 - LEEK A.E., LEIGHTON P.C. and KITAU M.J.
Prospective diagnosis of spina bifida
LANCET 1974, 2, 1511
- 135 - LEEK A.D. and CHARD T.
Some observation on the radioimmuno assay of alphafetoprotein
In alphafeto protein Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974 563-570
- 136 - LEEK A.E., RUOSS C.F., KITAU M.J. and CHARD T.
Maternal plasma A.F.P. levels in the second half of normal pregnancy relation
ship to fetal weight, and maternal age and parity
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1975, 82, 669-673
- 137 - LEHMANN F.G. and LEHMANN D.
Haemagglutination method for the detection of alphafetoprotein
In alphafeto protein Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974, 571-579
- 138 - LEIGHTON P.C., GORDON Y.B., LEEK A.E., KITAU M.J. and CHARD T.
Levels of A.F.P. in maternal bloods as a screening test for fetal neural
tube defects
LANCET 1975, 2, 1012-1015
- 139 - LESCHOT N.J., and TREFFERS P.E.
Elevated amniotic fluid alpha-feto-protein without neural tube defects
LANCET 1975, 2, 1141
- 140 - LEVINE S., FILLEY R.A., GOLBUS M.S.
Ultrasonography for guidance of amniocentesis in genetic counseling
Clin. Genet. 1978, 14, 133-138
- 141 - LINDER E. and SEPPÄLÄ M.
Localization of alphafeto protein in the human fetus and placenta
Acta. Path. Microbiol. Scandinav 1968, 73, 565-571
- 142 - LORBER J., STEWART C.R. and WARD A.M.
Alpha-feto-protein in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida
LANCET 1973, 1, 1187
- 143 - MACLER J. et RENAUD R.
A propos de deux cas de malformation foetale céphalique dépistés récemment
par notre service.
Soirées échographiques de Gynéco-Obstétrique
Edition GLAXO Février 1977, 39-43
- 144 - MACRI J., WEISS R., JOSHI M. and EVANS M.
Antenatal diagnosis of neural tube defects using cerebrospinal fluid proteins
LANCET 1979, 1, 14-15

- 145 - MACRI J., WEISS R. and JOSHI M.
Beta-trace protein and neural tube defects
LANCET 1974, 1, 1109-1110
- 146 - MACRI J., HADDOW J., and WEISS R.
Screening for neural tube defects in the U.S. A summary of the Scarborough
Conférence
Am. J. Obstet. Gynecol. 1979, 133, 119-125
- 147 - MAIOLINI R., FERRUA B. et MASSEYEFF R.
Dosage enzymo-immunologique de l'alpha-foeto-protéine humaine
In Alpha-foeto-protéine Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. Nice 1974, 581-590
- 148 - MALMQUIST E., LINDSTEN J., NØRGAARD-PEDERSEN B., HEILSTFYM B. and SUNDBERG E.
Elevated levels of alphafetoprotein in maternal serum and amniotic fluid in
two cases of spina bifida
Clin. Genet. 1975, 7, 176-180
- 149 - MANCINI G., CARBONARA A.O., and HEREMANS J.G.
Immuno chemical quantitation of antigene by single radial immuno-diffusion
Immuno-chemistry 1965, 2, 235
- 150 - MASOPUST J., TOMASSUE H. and HOUSTCK J.
Some physico-chemical characteristics of human alpha-feto-protein
Protides Biol. Fluids 1971, 18, 37-42
- 151 - MASSEYEFF R., GILLI J., KREBS B., BONET C. et ZRIHEN H.
Evolution en fonction de l'âge du taux sérique physiologique de l'A.F.P. chez
l'homme et le rat
In alpha-feto-protein Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974, 312-322
- 152 - MASSEYEFF R., GILLI J., KREBS B., CALLUAUD A. et BONET C.
Evolution of alpha-feto-protein (A.F.P.) serum levels during life - span in
man and rat
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975. 17, 259-265
- 153 - MASSEYEFF R.
L'alphafoetoproteine
Cah. Med. 1978, 10, 705-712
- 154 - MENNUTI M.T., MORANZ J.G., SCHWARZ R.J. and MELLMAN W.J.
Amniography for the early detection of neural tube defects
Obstet. Gynecol. 1977, 49, 25-30
- 155 - MILUNSKY A., ALPERT E. and CHARLES D.
Amniotic fluid A.F.P. in anencephaly
Obstet. Gynecol 1974, 43, 592-594
- 156 - MILUNSKY A. and ALPERT E.
The value of alphafetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects
J. of Pediat. 1974, 84, 889-893
- 157 - MILUNSKY A. and ALPERT E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects: problems and pitfalls : analysis of
2495 cases using the alpha-feto-protein assay
Obstet. Gynecol. 1976, 48, 1-5
- 158 - MILUNSKY A. and ALPERT E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects: II analysis of false positive and
false negative A.F.P. results.
Obstet. Gynecol 1976, 48, 6-12

- 158 Bis - MILUNSKY A. and ALPERT E.
"Routine testing for A.F.P. in amniotic fluid
LANCET 1976, 1, 1015
- 159 - MILUNSKY A., ALPERT E., FRIGOLETTO F.D., DRISCOLL S.G., Mc CLUSKEY R.T. and COLVIN R.B.
Prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome
Pediatrics 1977, 59, 771-773
- 160 - MILUNSKY A.
Prenatal detection of neural tube defects : experience with A.F.P. assays of amniotic fluid
In prevention of neural tube defects. The role of A.F.P.
Ed. by BARBARA F. CRANDALL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press NEW YORK 1978, 163-168
- 161 - MURGITA R.A. and TOMASIS T.B.
Suppression of the immune response by alpha-feto-protein.I : The effect of mouse alpha-feto-protein on the primary and the secondary antibody response
J. Exp. Med. 1975, 141, 269-286
- 162 - MURGITA R.A. and TOMASI T.B.
Suppression of the immune response by alpha-feto-protein.II: the effect of mouse alpha-feto-protein on mixed lymphocyte reactivity and mitogen-induced lymphocyte transformation
J. Exp. Med 1975, 141, 440-452
- 163 - NEVIN N.C., THOMPSON W. and NESBITT S.
Amniotic fluid A.F.P. in the antenatal diagnosis of neural tube defects
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 1974, 81, 757-760
- 164 - NEVIN N.C. and ARMSTRONG M.J.
Raised alpha-feto-protein levels in amniotic fluid and maternal serum in a triplet pregnancy in which one fetus had an omphalocele
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1975, 82, 826-828
- 165 - NØRGAARD-PEDERSEN B.
Alpha-feto-protein concentration in cord serum as a parameter for gestational age
Acta. Paediat. Scand. 1973, 62, 167-171
- 166 - NØRGAARD-PEDERSEN B.
A highly sensitive radio-immuno-electrophoretic quantitation of human alpha-feto-protein
Clin. Chem. Acta. 1973, 48, 345-350
- 167 - NØRGAARD-PEDERSEN B.
Human alpha-feto-protein; a review of recent methodological and clinical studies
Scand. J. Of Immunol. 5 1976 Supp 4, 1-45
- 168 - NISHI S.
Isolation and characterisation of a human fetal alphaglobulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient
Cancer. Res. 1970, 30, 2507-2513
- 169 - NISHI S., WATABI H. and HIRAI H.
Purification of A.F.P.'s from several animals and comparison of some chemical properties
In alpha feto protein Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974, 73-74

- 170 - OLOVNIKOV A.M. and TSVETKOV V.S.
Detection of the embryonal alphasglobulin by the method of aggregate haemagglutination in the sera of patients with human cancer
Biull. E.K.S.P. Biol. Med. 1969, 68, 102-104
- 171 - OLSSON J., SHERMAN M. and KJESSLER B.
Beta trace protein and neural tube defects
LANCET 1974, 2, 347-348
- 172 - OUCHTERNOLY O.
Antigen antibody reactions in gel
Arkiv. Kemi. Mineral. Geol. 1949, 26 B, 14
- 173 - PEDERSEN K.
Fetuin : a new globulin isolated from serum
Nature : 1944, 154, 575
- 174 - PETTIT B.R., BAKER S.P. and KING G.S.
The composition of amniotic fluid in pregnancies complicated by fetal anencephaly or spina bifida
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1979, 86, 637-641
- 175 - PIHKO H. and RUOSLAHTI E.
Alpha-feto-protein production in normal and regenerating mouse liver
In alpha-feto-protein Colloque INSERM
Ed. by MASSEYEFF R. Nice 1974 333-336
- 176 - PIRANI B.B.K., DORAN T.A. and BENZIE R.J.
Amniotic fluid or maternal urine
LANCET 1976, 1, 303
- 177 - PURDIE D.W., EDGAR W., HOWIE P.W., FORBES C.D. and PRENTICE C.R.M.
Raised amniotic fluid F.D.F. in fetal neural tube anomalies.
LANCET 1975, 1, 1013-1014
- 178 - PURVES L.R., VAN DER MERWE and BERSOHN I.
Variants of alpha-feto-protein
LANCET 1970, 2, 464-465
- 179 - PURVES L.R., BRANCH W.R., GEDDES E.W., MANSO C. and PORTUGAL M.
Serum alpha-feto-protein : VII The range of apparent serum values in normal people pregnant women and primary liver cancer high risk populations.
CANCER 1973, 31, 578-587
- 180 - RANDLE G.J. and CUMBERBATCH K.N.
A.F.P. levels in amniotic fluid in normal pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly
J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth. 1973, 80, 1054-1058
- 181 - RAPOLA J., AULA P., HUTTUNAN N.S. and SEPPALA M.
Antenatal diagnosis of congenital nephrosis
LANCET 1975, 4, 981
- 182 - RAUSKOLB R., FUHRMANN RIEGER A., FUHRMANN W. und JOVA NOVIC V.
Hautdefekte bei Neugeborenen oder Feten als fragliche Verletzungsfolge nach Amniozentese in der Frühschwangerschaft
Geburtsch U. Frauenheilk 1978, 38, 107-110
- 183 - Report to the Medical research council by their working party on amniocentesis
An assessment of the hazards of amniocentesis
Brit. J. Obstet. Gynecol. 1978 Suppl. n° 2 Vol 85
- 184 - RITTER J., CLERC M. et TRIQUET A.
L'alpha-fœto-protéine amniotique dans la mort du fœtus in utero
J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 1973, 2, 705-706

- 185 - ROBERT J.M., DESSEMOND M. et VOTAN-BONAMOUR B.
Incidence des malformations observées à la naissance (1976-1977) dans la région Rhône-Alpes
LYON Médical 1978, 239, 511-512
- 186 - RUOSLAHTI E., TALLBERG T.H. and SEPPÄLÄ M.
Origin of proteins in amniotic fluid
Nature 1966, 19, 841
- 187 - RUOSLAHTI E. and SEPPÄLÄ M.
Studies of Carcino-fetal proteins : III development of a radio-immuno assay for alpha-feto-protein demonstration in serum of healthy human adults.
Int. J. Cancer 1971, 8, 371-4
- 188 - RUOSLAHTI E. and TERRY W.
Alpha-feto-protein and serum albumin show sequence homology
Nature 1976, 260, 804-805
- 189 - RUOSLAHTI E.
Isolation and biochemical properties of A.F.P.
In prevention of neural tube defects : the role of A.F.P.
Ed. by BARBARA F. CRANDALL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press. NEW YORK 1978 9-17
- 190 - SANANES R., SIZARET P. et BOURGEOUX C.
Alpha-foeto-protéine chez le nouveau-né. Etude critique de taux sérique
In alphafetoprotéine Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974, 353-361
- 191 - SAVU L., VALLETTE G., NUNEZ E., AZRIA M. et JAYLE M.F.
Etude comparative de la liaison entre les protéines sériques et les oestrogènes libres au cours du développement de diverses espèces animales.
In Alpha-feto-protein Colloque INSERM
Ed. MASSEYEFF R. NICE 1974, 75-83
- 192 - SCHMID W. and MUHLETHALER J.P.
High amniotic fluid .A.F.P. in a case of fetal sacro-coccygian teratome
Human genetk 1975, 26, 353-354
- 193 - SELL S. and BECKET F.F.
Alpha-feto-protein
J. Nat. Cancer Inst. 1978, 60, 19-26
- 194 - SELLER M.J., CAMPBELL S., COLTART T. and SINGER J.D.
Early termination of anencephaly pregnancy after detection by raised alpha-feto-protein level
LANCET 1973, 2, 73
- 195 - SELLER M.J., SINGER J.D., COLTART T. and CAMPBELL S.
Maternal serum alpha-feto-protein levels and prenatal diagnosis of neural tube defects
LANCET 1974, 1, 428-433
- 196 - SELLER M.J., CREASY M.R. and ALBERMAN E.
Alphafetoprotein levels in amniotic fluids from spontaneous abortions
Brit. Med. J. 1974, 2, 524-525
- 197 - SELLER M.J. and ADJINOLFI M.
Levels of albumin, A.F.P. and I G in human fetal cerebrospinal fluid
Arch. Dis. Child 1975, 50, 484-485
- 198 - SELLER M.J.
Prenatal diagnosis of a neural tube defect : MECKEL syndrome
J. Med. Genet. 1975, 109-110

- 199 - SELLER M.J.
Screening for N.T.D.
LANCET 1975, 2, 1141
- 200 - SELLER M.J.
Amniotic fluid alpha-fetoprotein and TURNER's syndrome
LANCET 1977, 1, 649-650
- 201 - SELLER M.J., DUMON J.E. and VANDERHEYDEN J.S.D.
Amniotic fluid A.F.P. in multiple pregnancy
Brit. Med. J. 1977, 2, 1600
- 202 - SELLER M.J.
MECKEL syndrome and the prenatal diagnosis of N.T.D.
J. Med. Genet. 1978, 15, 462-465
- 203 - SEPPÄLÄ M. and RUOSLAHTI E.
Alpha-feto-protein in amniotic fluid : an index of gestational age
Am. J. Obstet. Gynecol 1972, 114, 595-598
- 204 - SEPPÄLÄ M. and RUOSLAHTI E.
Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis
LANCET 1973, 1, 155
- 205 - SEPPÄLÄ M. and RUOSLAHTI E.
Alpha-feto-protein in maternal serum : a new marker for detection of fetal distress and intrauterine death
Am. J. Obstet. Gynecol. 1973, 115, 48-52
- 206 - SEPPÄLÄ M.
Increased alpha-feto-protein in amniotic fluid associated with a congenital oesophageal atresia of the fetus
Obstet. Gynecol. 1973, 42, 613-619
- 207 - SEPPÄLÄ M. and RUOSLAHTI E.
Alpha-feto-protein in Rh-immunized pregnancies
Obstet. Gynecol. 1973, 42, 701, 705
- 208 - SEPPÄLÄ M. and UNNERUS H.
Elevated amniotic fluid A.F.P. in fetal hydrocephaly
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974, 119, 270-271
- 209 - SEPPÄLÄ M., LAES E. and HAWO-NOPONEN M.
Elevated amniotic A.F.P. in congenital oesophageal atresia
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 1974, 81, 827-828
- 210 - SEPPÄLÄ M.
Fetal patho-physiology of human alpha-feto-protein
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975, 259, 59-73
- 211 - SEPPÄLÄ M., KARJALAINEN O., RAPOLA J. and LINDGREEN J.
Maternal alpha-feto-protein and fetal exomphalos
LANCET 1976, 1, 303-304
- 212 - SEPPÄLÄ M., AULA P., RAPOLA J., KARJALAINEN O., HUTTERNAN N.P. and RUOSLAHTI
Congenital nephrotic syndrome : prenatal diagnosis and genetic counselling by estimation of amniotic fluid and maternal serum A.F.P.
LANCET 1976, 2, 123-124
- 213 - SEVER L.E.
Epidemiology aspects of neural tube defects
In prevention of neural tube defects : the role of A.F.P.
Ed. by BARBARA R. CRANDAL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press, NEW YORK 1978, 75-86

- 214 - SHEPPARD H.W., SELL S. and TREFTS P.
Effects of alpha-feto-protein on murine immune reponses : I studie on mice
J. Immunol. 1977, 119, 91-97
- 215 - SINGER J.D.
Ethical and social problems of prenatal diagnosis
In diagnostic prenatal Colloque INSEFM
Ed. par BOUE A. PARIS 1976, 291-297
- 216 - SLADE B.
Antibodies to alpha-feto-protein cause fetal mortality in rabbits
Nature 1973, 246, 493-494
- 217 - SMITH C.J.
Implications of antenatal diagnosis
In antenatal diagnosis of genetic disease
Ed. by EMERY A. Churchill Livingstone 1973, 137-155.
- 218 - SMITH C.J., and KELLEHER P.C.
Alpha-feto-protein separation of two molecular variants by affinity chromatography with concanavalin A agerose
Int. J. Cancer 1973, 8, 421-424
- 219 - SMITH J.A.
Alpha-feto-protein : a possible factor necessary for normal development of the embryo
LANCET 1972, 1, 851
- 220 - STEWART C.R., WARD M. and LORBER J.
Amniotic fluid A.F.P. in the diagnosis of neural tract malformations
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1975, 82, 257-261
- 221 - STIRRAT P.M., TURNBULL A.L. and BENNET A.J.
Clinical dilemmas arising from the antenatal diagnosis of neural tube defects
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1979, 186, 161-166
- 222 - SUTHERLAND G.R., BROCK D.J.H. and SCRIMGEOUR J.B.
Amniotic fluid macrophages and anencephaly
LANCET 1973, 2, 1098-1099
- 223 - SUTHERLAND G.R., BROCK D.J.M. and SCRIMGEOUR J.B.
Amniotic fluid macrophages and the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida
J. Med. Genet. 1975, 12, 135-137
- 224 - SUTHERLAND G.R., HOLT D. and ROGERS J.G.
Amniotic fluid alpha-feto-protein in TURNER syndrome
LANCET 1977, 1, 649-650
- 225 - TATARINOV Y.S.
New data on the embryo-specific antigenic compassants of human blood serum
Vopr. Med. Khim. 1964, 10, 584-587
- 226 - THOM H., JOHNSTONE F.D., GIBSON J.I., SCOTT G.B. and NOBLE D.W.
Fetal proteinuria in diagnosis of a congenital nephrosis detected by raised A.F.P. in maternal serum
Brit. Med. J. 1977, 1, 16-18
- 227 - THOULON J.M.
Techniques et complications de l'amniocentèse précoce (avant 20 semaines)
4èmes journées Nationales de Médecine Périnatale TOURS 1974
Ed. par DUBOIS O. 425-436

- 228 - THOULON J.M. et GUIBAUD P.
Le dépistage anténatal des malformations par l'amniocentèse précoce.
Cah. Med. Lyonnais 1976, 1, 2285-2287
- 229 - THOULON J.M. et ARNAL Ch.
Guidage de l'amniocentèse par les ultrasons
Symposium international d'échographie obstétricale
Ed. GLAXO, PARIS 1977, 95-105
- 230 - TOURNE C.E., BRETTE J.P., GUEZ G., RITTER J. et GANDAR R.
Alpha-foeto-protéine du sang foetal. Etude de 117 cas normaux.
Rev. Franc. Gynec. 1977, 72, 67-69
- 231 - URIEL J., DE NECHAUD B., and DUPIERS M.
~~Estrogen~~ binding properties of rat, mouse and man foeto-specific serum protein
Demonstration by immuno-auto-radiographie methods
Bio. Chem. Bio. Phys. Res. Commun. 1972, 46, 1175-1180
- 232 - VAN FURTH R. and ADINOLFI M.
In vitro synthesis of the foetal alpha globulin in man
Nature 1969, 222, 1296-1299
- 233 - VIDAL M.
Le diagnostic anténatal par l'analyse du liquide amniotique: expérience lyonnaise à propos de 237 observations;
Thèse Médecine LYON 1978
- 234 - VINCE J.D., RAWLINSON H. and TAIT H.J.A.
Maternal serum alphafetoprotein in twin pregnancy discordant for anencephaly
LANCET 1977, 1, 43
- 235 - WALD N., BARKER S., PETO R., BROCK D.J.H. and BONNAR J.
Maternal serum alpha-feto-protein levels in multiple pregnancy
Brit. Med. J. 1975, 1, 651-652
- 236 - WALD N. and CUCKLE H.
Routine testing for A.F.P. in amniotic fluid
LANCET 1976, 1, 1292-1293
- 237 - WALD N. and CUCKLE H.
Maternal serum A.F.P. in relation to zygosis
Brit. Med. J. 1979, 1, 455
- 238 - WALD N.J., CUCKLE H.S., BOREHAM J., BRETT R., STIRRAT G.M. BENNET M.J.,
TURNBULL A.C. SOLYMAR M., JONES N., BOBRON M. and EVANS C.J.
Antenatal screening in Oxford for fetal N.T.D.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1979, 86, 91-100
- 239 - WARD A.M. and STEWART C.R.
False positive results in antenatal diagnosis of neural tube disorders
LANCET 1974, 2, 345-346
- 240 - WARD A.M., BATES G. and CROOKES C.A.
Amniotic fluid alpha-feto-protein in late second trimester pregnancy
LANCET 1978, 2, 1093-1094
- 241 - WATSON D. and POW M.
Diagnostic reagents for A.F.P.
LANCET 1976, 1, 1015-1016
- 242 - WEINBERG A.G., MILUNSKY A. and HARROD M.J.
Elevated amniotic fluid alphafetoprotein and duodenal atresia.
LANCET 1975, 2, 496

- 243 - WEISS P.A.M., PURSTNER P., LICHTENEGGER W. and WINTER R.
Alpha-feto-protein content of amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies
Obstet. Gynecol. 1978, 51, 582-585
- 244 - WEISS R.R., MACRI J.N., ELLIGERS K., PRINCLER G.L., Mc INTIRE R. and WALDMAN T.A.
Amniotic fluid alphafetoprotein as a marker in prenatal diagnosis of neural tube defects
Obstet. Gynecol. 1976, 47, 148-151
- 245 - WEISS R.R., MACRI J.N. and MERSKEY C.
F.D.P. in amniotic fluid as marker for neural tube defects
LANCET 1976, 1, 304
- 246 - WEISS R.R., MACRI J.N. and ELLIGERS K.W.
Origin of amniotic fluid alpha-feto-protein in normal and defective pregnancies
Obstet. Gynecol. 1976, 47, 697-700
- 247 - WEISS R.R., MACRI J.N.
Maternal serum and amniotic fluid A.F.P. as a marker of acute fetal distress in a midtrimester abortion model
Obstet. Gynecol. 1976, 48, 718-722
- 248 - WEISS R.R., MACRI J.N. and BALSAM D.
Amniography in the prenatal diagnosis of neural tube defects
Obstet. Gynecol. 1978, 51, 299-305
- 249 - WHYLEY G.A., WARD M. and HARDY N.R.
Alphafetoprotein levels in amniotic fluid in pregnancies complicated by rhesus iso immunization
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth 1974, 81, 459-465
- 250 - WIGGELINKHUIZEN J., NELSON M.M., BERGER G.M.B., and KASCHULA R.O.C.
Alpha-feto-protein in the antenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome
J. Pediatr 1976, 89, 452-455
- 251 - WISNIEWSKI J., SKRAZYDLEWSKI Z., and ORCHIUCH J.
Alpha-feto-protein in amniotic fluid in early normal pregnancy and intra-uterine fetal death
Brit. Med. J. 1974, 3, 742
- 252 - WOOLFSON J., HOLT E.M., WHYMAN A.E., and MABBS D.V.
Maternal serum A.F.P. screening in a provincial Health district
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1979, 86, 87-90
- 253 - YACHNIN S.
The clinical significance of human alpha-feto-protein.
Ann. Clin. Labo. Sci. 1978, 8, 84-90
- 254 - YOUNG J.L., and CRAWFORD J.W.
Omphalocele and raised alpha-feto-protein in maternal serum
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1977, 84, 578-579
- 255 - ZACKAI E.H., SPIELMON R.S., HELLMAN W.J., AMES M. and BODURTHE J.
The risk of N.T.D. to first cousins of affected individuals
In prevention of neural tube defects : the role of A.F.P.
Ed. by BARBARA, F. CRANDALL and MARY A.B. BRAZIER
Academic Press, NEW YORK 1978, 99-101

